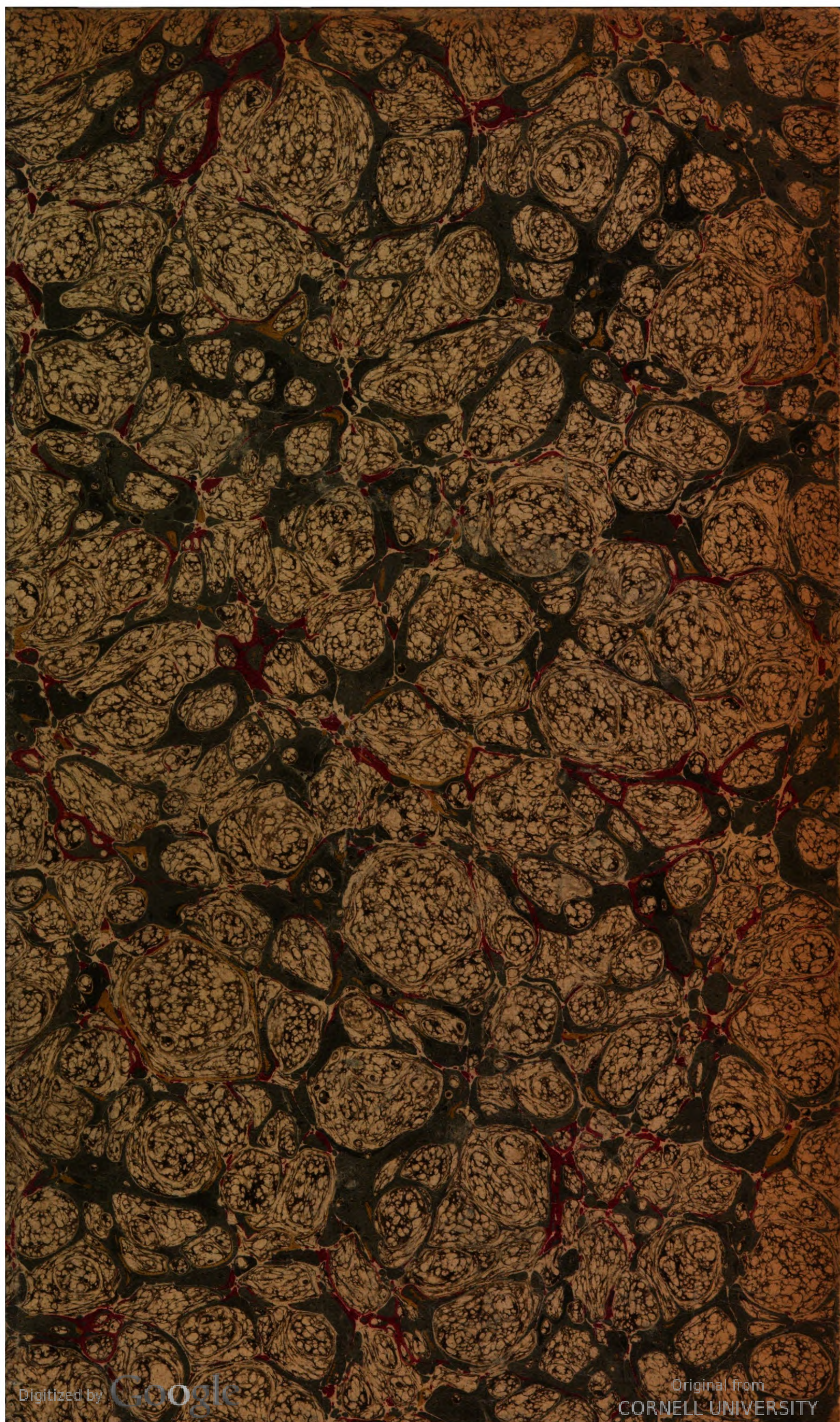



ANNEX
LIBRARY
B



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROFESSOR C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROFESSOR F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE
STRASSBURG I. E.

NEUNUNDSECHZIGSTER BAND.

MIT 9 ABBILDUNGEN, 123 KURVEN UND 1 TAFEL.



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1912.

E 1.

Erstes Heft.

Ausgegeben 21. Juni 1912.

Zweites Heft.

Ausgegeben 19. Juli 1912.

Drittes Heft.

Ausgegeben 16. August 1912.

Viertes Heft.

Ausgegeben 29. August 1912.

Fünftes Heft.

Ausgegeben 13. September 1912.

Sechstes Heft.

Ausgegeben 26. September 1912.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

I.

Bemerkungen zur Beobachtung der Hautausscheidung, speziell bei Nierenkranken.

Von
Prof. Dr. **L. Riess**, Berlin.

Im Deutsch. Archiv f. Klin. Med., Bd. 103, S. 536 ff. teilt Loofs Versuche über die Ausscheidung von Stickstoff und Kochsalz durch die Haut mit, die er an Nephritikern anstellte, und welche gegen die Annahme zu sprechen scheinen, daß bei Nierenerkrankung eine vikariirende Steigerung der Hauttätigkeit einsetzt. Er bespricht dabei die für derartige Untersuchungen verwendbaren Methoden zur Sammlung der wässerigen Hautautscheidung. Von solchen Methoden sind verschiedene bekannt und angewendet, bei denen die Auffangung des Schweißes teils einfach bei seinem Abfließen vom Körper in geeigneten Unterlagen, teils in umgelegten Gummibeuteln, oder in einer den Körper umschließenden Einpackung, oder endlich in eigens präparierter Wäsche stattfindet, aus welcher der in bestimmter Stundenzahl gelieferte Schweiß mit destilliertem Wasser extrahiert wird, worauf eine Einengung des Extraktes und die Bestimmung einzelner fester Bestandteile in ihm erfolgen soll.

Von diesen Methoden gebrauchte Loofs nur die letzte, die er für seine Zwecke allein als zuverlässig ansieht, an der er aber auch verschiedene Mängel betont. Namentlich hebt er die Beimengung abgestoßener Epithelien zum Extrakt und die Schwierigkeit des Abdampfens, die er übrigens durch eine besondere Vorrichtung verringerte, hervor.

Sowohl der Zweck dieser Bestimmungen wie auch die Besprechung der Methoden haben gewisse Beziehungen zu Untersuchungen, die ich vor längerer Zeit angestellt und mitgeteilt habe[1]).

1) Rieß, Über die Wasserausscheidung des menschlichen Körpers durch Haut und Nieren bei thermisch indifferenten Bädern. Dieses Archiv, Bd. 24, S. 65 1888. — Derselbe, Über die Anwendung permanenter warmer (thermisch indifferenter) Bäder bei innerlichen Krankheiten. Berlin. Klin. Wochenschr. 1887, Nr. 29.

Diese beschäftigten sich mit der Einwirkung sog. permanenter (langdauernder) thermisch indifferenter Bäder auf den kranken (und gesunden) Menschen. Die Wirkung zeigte sich in praktischer Beziehung bei verschiedenen Krankheitszuständen sehr günstig: neben Gelähmten, Hautkranken usw. gehörten hierzu besonders Kranke mit Oedemen, wie Herzkranke, Emphysematiker und Nephritiker. Bei einer größeren Reihe solcher Fälle beobachtete ich während einer methodischen Anwendung permanenter Bäder (von ungefähr 35° C) auffallend schnelles Zurückgehen eines vorher anderen Mitteln hartnäckig trotzenden Hydrops. Der Hauptgrund dieses Rückganges mußte in einer Steigerung der Wasserausscheidung durch die Haut vermutet werden, um so mehr als gegen die Erwartung die Diurese in denselben Fällen während des permanenten Bades sank, übrigens Respiration und Herzaktion immer im wesentlichen gleichmäßig blieben.

Um diese Annahme zu stützen, habe ich damals bei einigen solchen Fällen versucht, die während des Bades stattfindende wässerige Hautausscheidung durch Bestimmung des im Badewasser vor und nach einem langdauernden Bad (24 oder 48 Stunden) enthaltenen Kochsalzes zu messen. Bei drei Fällen (Nephritikern) war das zuverlässig durchzuführen. Die Resultate waren dabei nicht übereinstimmend: als Höhe der Abgabe von Kochsalz an das Badewasser wurden in einem Fall 2,5 g in 48 Stunden, bei dem zweiten 1,34 g in 24 Stunden, dagegen bei dem dritten ein viel höherer Wert, 21,4 g in 48 Stunden, gefunden. Welche Schweißmengen aus diesen Zahlen zu berechnen sind, ist schwer zu entscheiden. Bei der früheren Mitteilung schloß ich, indem ich einen Kochsalzgehalt des Schweißes von 2 p. Mill. nach Favre zugrunde legte, daß die für die ersten beiden Fälle zu berechnenden Schweißmengen (625 resp. 670 g täglich) dem normalen Tagesquantum, das auf 6—800 g angenommen wird, entspräche. Doch werden für den Kochsalzgehalt der Hautausscheidung von den Beobachtern, je nach den näheren Umständen der entweder natürlichen oder künstlich angeregten Hauttätigkeit, so verschiedene Zahlen angegeben (von 2—7 p. Mill. wechselnd, dem gegenüber nach neuen Untersuchungen[1]) als mittlere Tagesmenge bei Bettruhe nur etwa 1/3 g), daß seine Höhe für das permanente Bad kaum annähernd zu taxieren ist. Ich möchte daher die Annahme, daß die Hautausscheidung in den ersten 2 Fällen annähernd normal war, nicht streng

1) Schwenkenbecher u. Spitta, Über die Ausscheidung von Kochsalz und Stickstoff durch die Haut. Dieses Archiv, Bd. 56, S. 284, 1907.

festhalten; jedenfalls wurde sie bei dem dritten Fall um ungefähr das 8fache übertroffen, ein Gegensatz, von dessen Bedeutung unten die Rede sein wird.

Es ist vielleicht nicht überflüssig, zu betonen, daß ein Verdacht auf etwaige Urinentleerung in das Badewasser hinein bei keinem der Fälle berechtigt erscheint. Hieran braucht um so weniger gedacht zu werden, als immer die erwähnte Verminderung der Diurese während des Bades bestand, übrigens die Auffangung des Urins ohne völliges Verlassen des Bades bequem bewerkstelligt werden konnte. Auch wurde für die Mehrzahl der Fälle die Richtigkeit der Harnmenge durch ein entsprechendes Ansteigen des spezifischen Gewichtes bewiesen. In einigen Fällen (zu denen übrigens die oben angeführten nicht gehörten) trat allerdings ein solches Ansteigen weniger oder gar nicht ein; doch scheint es mir nicht ausgemacht zu sein, daß unter den vorliegenden komplizierten Verhältnissen dies einen Verlust an Urin bedeuten muß.

Ich möchte nun glauben, daß die genannte Methode, d. h. die chemische Untersuchung des Badewassers nach längerem Bad, auch zur allgemeinen Bestimmung der wässerigen Hautausscheidung (mit ihren Salzen und anderweitigen Bestandteilen) anwendbar und vorteilhaft sein kann. Zunächst zeichnet sie sich vor den anderen angegebenen Arten der Schweißsammlung durch Einfachheit aus. Die Lagerung innerhalb einer Badewanne (auf einem hängemattenartig ausgespreizten Laken) ist selbst bei Schwer- und noch mehr bei den hier in Betracht kommenden Leichtkranken nach meinen langen Erfahrungen so bequem einzurichten, daß fast ausnahmslos ein vielstündiger Aufenthalt im Bad vertragen wird. Natürlich wird auch eine Badedauer von 24 oder gar 48 Stunden, wie in meinen Fällen, dabei meist nicht erforderlich sein, vielmehr wohl auch durch kürzere Beobachtungen dem experimentellen Zweck genügt werden können. Die übrigen Cautelen sind nicht schwierig: Zur Erhaltung einer gleichmäßigen Badetemperatur reicht ein alle paar Stunden zugegossenes Quantum wärmeren Wassers (angewärmten Badewassers), aus; das am Ende des Versuches an dem genau markierten Wasserstand etwa fehlende Quantum ist durch destilliertes Wasser zu ersetzen. Von diesem Badewasser werden dann, ebenso wie zu Anfang der Badeperiode, einige Liter (ich nahm 3) eingedampft und in dem Rückstand das Chlor durch Titrieren mit Silbernitrat nach bekannten Vorschriften bestimmt. Bei letzteren Manipulationen fand ich keine besonderen Schwierigkeiten; die Notwendigkeit genauer Kontrollierung des Eindampfens (zur Vermeidung schwer

löslicher Ränder und anderer Störungen) teilt die Bestimmung mit jeder Einengung größerer Flüssigkeitsmengen.

Jedenfalls wird mit dieser Methode, bei welcher das Badewasser jeden Tropfen der Hautausscheidung sofort wegschwemmt, letztere viel vollkommener und exakter gesammelt, als bei den sonst gebrauchten, bei denen immer ein erheblicher Teil des Schweißes an der Körperfläche haftet und mühsam unter Verunreinigung mit Epidermis-Zellen u. a. entfernt werden muß. Auch scheint mir die Zuverlässigkeit der Methode für die Zwecke der einschlägigen Untersuchungen, bei denen eine Berechnung der Kochsalzwerte höchstens bis zur 1. Dezimale nötig ist, zu genügen.

Im Hinblick auf gewisse neuere Anschauungen ist noch zu betonen, daß ich unter wässeriger Hautausscheidung (oder Schweißbildung im allgemeinen Sinn) natürlich die Summe der Schweißdrüsen-Sekretion und der allgemeinen Haut-Transsudation verstehe, was mit der beliebten Bezeichnung „sensible und insensible Perspiration“ ungefähr gleichbedeutend ist. Wie wichtig gerade die (von einzelnen angezweifelte) allgemeine Haut-Transsudation ist, hat kürzlich die Untersuchung einiger seltener Fälle von Entwicklungshemmung der Haut mit gänzlichem Fehlen der Schweißdrüsen, wobei trotzdem reichliche Schweißbildung bestand, wieder bewiesen[1]). Daß während des Badeaufenthaltes die Verdunstung auf der Hautoberfläche fortfällt, scheint mir die hier wesentlichen (physikalischen und physiologischen) Vorgänge der Transsudation auch nicht tiefer zu berühren.

Vorbedingung für die Beurteilung der mit der Bademethode erhaltenen Resultate und ihre Vergleichung mit den über Schweißbildung feststehenden Erfahrungen ist allerdings die Kenntnis davon, ob und wie stark im thermisch indifferenten Bad die Hautausscheidung gegenüber der in atmosphärischer Luft vor sich gehenden verändert ist. Die theoretische Entscheidung hierüber ist, soweit ich sehe, in Hinsicht auf die komplizierten Faktoren der Hautfunktion heute noch ebenso schwierig, wie bei meiner früheren Mitteilung. Daß aber faktisch die Ausscheidung im Bad gegenüber Luft vermehrt ist, geht aus einer Reihe meiner Beobachtungen (s. unten) hervor; und es könnte nicht schwer fallen, durch Anwendung der beschriebenen Methode bei einer Reihe gesunder Menschen für die Ausscheidung

---

1) Löwy und Wechselmann, Zur Phys. und Path. des Wasserwechsels und der Wärme-Regulation seitens des Hautorgans. Virchows Archiv Bd. 206, S. 79, 1911.

von Kochsalz (oder auch anderen Bestandteilen des Schweißes) bestimmte Durchschnittszahlen zu erhalten, mit denen neue Untersuchungen vergleichbar sind. Vielleicht wäre es übrigens für diese normalen Durchnittszahlen vorteilhaft, zwischen gewissen konstitutionellen Momenten, namentlich zwischen Magerkeit und Adipositát der Versuchspersonen, einen Unterschied zu machen, da die Beschaffenheit des Panniculus adiposus, wie auch erklärlich, einen großen Einfluß auf die Hautausscheidung zu haben scheint.

Von letzterem Moment ist es auch wahrscheinlich, daß es zu einem gewissen Teil bei den auffallenden Differenzen der Resultate mitgewirkt hat, die ich in den erwähnten Bestimmungen erhielt. Es fand sich nämlich, daß die beiden Fälle, bei denen die geringere (der Norm näher liegende) Hautausscheidung bestand, ein starkes Fettpolster zeigten, während der 3., bei welchem sich eine Steigerung der Ausscheidung auf das Vielfache nachweisen ließ, ein mageres Individuum betraf. Daß bei ersteren Fällen der Haut-Imbibition und der transkutanen Diffusion größere Hindernisse entgegenstanden, als bei letzterem, muß zugestanden werden.

Doch ist es bei den vorliegenden Fällen nicht einmal nötig, auf die Differenzen des Panniculus viel Wert zu legen, da der Wechsel der Wasser- und Kochsalzausscheidung hier wahrscheinlich in erster Linie mit dem verschiedenen Verhalten hydropischer Symptome in Zusammenhang zu bringen ist. Während nämlich von den beiden Kranken mit geringerer Hautausscheidung der eine gar keine, der andere nur schwache Oedeme zeigte, bestand bei dem 3., neben der starken Schweißsteigerung, ausgesprochenes allgemeines Anasarka, auch deutlicher Hydrothorax. Die für letztere Verhältnisse a priori nahe liegende Vermutung, daß die Hautperspiration infolge der Diffusionsvorgänge zwischen Oedem-Flüssigkeit und (hypotonischem) Badewasser stark vermehrt sein müsse, zeigt sich also hier bestätigt.

Inwieweit meine Beobachtungen zur Lösung der von Loofs aufgestellten Frage nach der vikariierenden Steigerung der Hauttätigkeit bei Nephritis beitragen können, will ich bei der kleinen Zahl der hierfür verwertbaren Fälle und ihren verschiedenartigen Ergebnissen nicht entscheiden. Falls weitere Erfahrungen ergeben, daß die in meinen beiden ersten Fällen berechneten Werte der Wasser- und Kochsalzausscheidung der für das permanente Bad geltenden Norm ungefähr entsprechen, so würde dies zeigen, daß durchaus nicht bei allen chronischen Nephritiden eine erhöhte Hautfunktion einzusetzen braucht. Wenn sich dagegen eine ähnliche Steigerung der Schweißbildung, wie bei meinem 3. Nephritiker, in analogen Fällen

öfter ergibt, so wäre hiermit bewiesen, daß unter Umständen eine spontane (nicht durch diaphoretische Maßnahmen hervorgerufene) Zunahme der Hautfunktion bei Nephritis-Kranken eintritt. Dabei ist es sehr möglich, daß solche Befunde auf hydropische Nephritiker (die in den Beobachtungen von Loofs fehlen) beschränkt bleiben und dann der Schluß berechtigt erscheint, daß gesteigerte Wasserausscheidung durch die Haut bei Nephritis nur neben gleichzeitigem Rückgang von Hydrops stattfindet.

Sollte für die Konstatierung der genannten Punkte, also namentlich der normalen Hautausscheidungsgröße an Wasser und Kochsalz (auch Stickstoff) und der bei Nephritikern dem gegenüber eintretenden Abweichungen, die von mir versuchte Methode der Badewasserbestimmung wiederholt werden und sich brauchbar erweisen, so wäre ein Zweck dieser Mitteilung erfüllt.

Ein zweiter Wunsch, den ich mit dieser Veröffentlichung verbinde, ist der, von neuem auf die theoretisch interessante und praktisch wichtige Tatsache hinzuweisen, daß hydropische Ansammlungen (Anasarka wie Serosen-Transsudate) während eines 1 bis 2 tägigen Aufenthaltes des Körpers in thermisch indifferentem Wasser sich beträchtlich vermindern oder gar verschwinden können, ohne daß andere Faktoren, als der Wasseraufenthalt, hierzu mitzuhelfen scheinen. Um die Prägnanz der Befunde zu veranschaulichen möchte ich von den früher beobachteten Fällen hier einige anführen:

1) St., 53jähr. Mann, Nephrit. chron. Allgemeiner Hydrops.

Datum	Urinmenge	Spez. Gew.	Puls morg. und abends	Respir. morg. und abends	Temp. morg. und abends	Umfang der Oedeme in cm
1882						
5. 3.	800	1012	—	—	—	Vor dem Bad:
			—	—	—	Abdomen bei Inspir. 103
6. 3.	750	1012	112	25	36,7	„ bei Exspir. 102
			104	22	37,0	Oberschenkel oben . . 59,5
7. 3.	1020	1010	104	20	36,9	„ unten . 46,5
			112	21	36,3	Wade 38,5
8. 3.	450	1011	104	21	36,7	Skrotum enorm angeschwollen.
			104	26	36,8	8. 3. 12 Uhr mittags bis
9. 3.	270	1012	104	28	36,9	10. 3. 12 Uhr mittags
			104	21	36,5	perman. Bad von 35° C.
10. 3.	500	1011	112	21	36,8	Nach dem Bad:
			92	18	36,7	Abdomen bei Inspir. . 98
11. 3.	350	1012	80	16	36,8	„ bei Exspir. . 97
			96	26	36,6	Oberschenkel oben . . 56
12. 3.	550	1010	112	23	36,6	„ unten . . 45,5
			104	21	36,6	Wade 38
						Skrotum fast ganz abgeschwollen.

Die Urinmengen verstehen sich dabei von mittag 12 Uhr des bezeichneten bis mittag 12 Uhr des nächsten Tages. Es ist selbstverständlich, daß flüssige und feste Einnahmen genau kontrolliert und konstant erhalten wurden.

Ebenso deutlich, wie hier, waren die Differenzen der vor und nach dem Bad gefundenen Zahlen bei einem hydropischen Emphysematiker mit anscheinend sekundär beteiligten Nieren:

2) W., 57 jähr. Mann. Emphys. pulm. Albuminurie. Allg. Hydrops.

Datum	Urinmenge	Spez. Gew.	Puls morg. und abends	Respir. morg. und abends	Temp. morg. und abends	Umfang der Oedeme in cm
1882						
19. 11.	1230	1017	— —	— —	— —	Vor dem Bad: Abdomen bei Inspir. 105,0
20. 11.	2380	1011	88 100	23 26	36,8 37,1	„ bei Exspir. . . . . . 102,5 Oberschenkel rechts 54,5; links 52,0
21. 11.	2980	1011	92 104	24 24	36,8 37,3	Unterschenkel „ 43,5; „ 41,5 Skrotum enorm geschwollen.
22. 11.	920	1021	88 100	24 24	37,7 37,8	21. 11., 12 Uhr mittags bis 23. 11., 12 Uhr mittags perman. Bad von 35—36° C.
23. 11.	970	1024	112 96	26 24	37,5 37,2	
24. 11.	2420	1015	108 96	22 22	36,9 37,3	Nach dem Bad:
25. 11.	2880	1012	104 100	22 22	37,1 37,3	Abdomen bei Inspir. . . . . . 103,0 „ bei Exspir. 101,5
26. 11.	2030	1014	— —	— —	— —	Oberschenkel rechts 53,0; links 51,0 Unterschenkel „ 41,0; „ 39,5
						Skrotum ganz abgeschwollen.

In beiden Fällen ergibt schon die einfache Messung eine sehr beträchtliche Abnahme der Ödeme während der Badeperiode; in beiden tritt gleichzeitig eine starke Verminderung der Urinsekretion ein. Da letztere somit für die Entfernung der Ödemflüssigkeit nicht verantwortlich gemacht werden kann, und sonstige allgemeine oder lokalisierte Körperveränderungen, namentlich Zirkulations- oder Atmungsstörungen, fieberhafte Zustände usw., bei den im ganzen normal und konstant bleibenden Puls-, Respirations- und Temperaturverhältnissen so gut wie auszuschließen sind, so bleibt nur die Annahme einer gesteigerten Wasserabgabe durch die Haut als Grundlage dieser Vorgänge übrig.

Zwar widersprechen diese Beobachtungen in manchen Punkten den älteren Anschauungen über das Verhalten der Körperausscheidungen im Bad; doch waren diese anscheinend mehr aprioristisch aufgestellt und entbehrten tieferer sachlicher Beweise. So war wohl der alte Glaube, daß die Diurese im Bad zunähme, hauptsächlich die Folge der alten Erfahrung, daß im warmen Bad bei nicht ganz leerer Blase schneller als sonst Harndrang einzutreten pflegt, während hierin natürlich keinerlei Anhaltspunkte für eine Vermehrung der Urinmenge liegt. — In ähnlicher Weise scheint mir die frühere Annahme, daß die wässerige Hautausscheidung im Bad unterdrückt werde, im wesentlichen auf allgemeinen und zum Teil mißverstandenen physiologischen und physikalischen Vorstellungen beruht zu haben. Namentlich ist hierbei der im Wasser natürlich fortfallenden oberflächlichen Hautverdunstung häufig, wie ich glaube, eine zu große Bedeutung beigelegt worden, da sie mit der Beförderung der Hautflüssigkeit bis zur Oberfläche zunächst in keinem Zusammenhang steht. Und auch den übrigen physiologischen Einwirkungen des Bades, an die zu denken wäre (Reizung der Hautnerven, konstekutive Veränderung des Lumens der Hautgefäße usw.), ist hier bei der gleichbleibenden indifferenten Temperatur des Wassers wohl keine wichtige Rolle zuzuschreiben, wie dies übrigens für die vergleichbaren Zustände außerhalb des Bades (Bettruhe) ebenso angenommen werden kann.

Unter den physikalischen Folgen des Wasseraufenthaltes finde ich aber auch jetzt nur eine, welche geeignet sein könnte, der Wasserausscheidung ein Hindernis entgegenzusetzen, nämlich den auf der Körperoberfläche ruhenden Druck der Wassersäule. Aber ich glaube, daß dieser Einfluß durch zwei andere Momente leicht ausgeglichen und überboten werden kann. Dazu gehört in erster Linie die (bisher wenig berücksichtigte) Beschleunigung der Fortbewegung des Hautwassers als Folge der Benetzung der Hautoberfläche mit Wasser, also eines Fortfalles der bei Umgebung mit Luft wirksamen Oberflächenspannung. Die Einwirkung dieses Momentes ist ebenso für die in den Ausführungsgängen der Schweißdrüsen befindlichen Flüssigkeitssäulen wie für die in dem übrigen Hautgewebe vorrückenden Flüssigkeitsschichten anzunehmen. — Einen zweiten, ebenso wichtigen Faktor sehe ich in der durch ein längeres Bad bedingten Maceration und Erweichung der oberen Hautschichten, durch welche die von den tieferen Geweben zur Oberfläche stattfindende Transsudation ebenfalls befördert werden muß: ein Moment, auf welches auch das nicht seltene längere Andauern der Badewirkung nach Aufhören des Bades schließen läßt. — Wie aber auch die Er-

klärung sei, jedenfalls scheint mir bei den beobachteten Vorgängen das Verschwinden größerer Mengen von Gewebsflüssigkeit als (mindestens teilweise) Folge ihres Übertrittes in das Badewasser beinahe unumstößlich bewiesen zu sein.

Ob dieser Übertritt nur auf dem Weg der (mehr physikalischen) Diffusion zwischen der Gewebsflüssigkeit und dem (hypotonischen) Badewasser stattfindet, oder inwieweit dabei eine gesteigerte Tätigkeit der Schweißdrüsen mitwirkt, kann zweifelhaft gelassen werden. Die Wahrscheinlichkeit wird allerdings dem ersteren Faktor mindestens den größeren Teil des Effektes zuschreiben, da in den Verhältnissen des permanenten indifferenten Bades kein plausibler Grund zur Reizung der Schweißdrüsennerven gegeben zu sein scheint.

Daß die Steigerung der Hautausscheidung, wenn überhaupt angeregt, bei starkem Anasarka viel leichter und reichlicher, als bei normaler Cutis, vor sich geht, kann nicht Wunder nehmen, da die ihr zu grunde liegenden Diffusionsvorgänge durch die Vermehrung der salzreichen Gewebsflüssigkeit und die Durchtränkung der oberen Cutisschichten befördert werden müssen. Die in den meisten Fällen eintretende Verminderung der Diurese wird wohl immer der Hauptsache nach als Folge dieser abnorm starken Hautausscheidung anzusprechen sein, da über ihre etwaige direkte Abhängigkeit von dem Aufenthalt des Körpers im Wasser nichts bekannt ist.

Auch die Annahme, daß die konstatierten Veränderungen der Schweiß- und Urinausscheidung eine Erkrankung der Nieren zur Hauptgrundlage hätten, muß abgewiesen werden. Sie wird am besten durch eine große Reihe von Nierengesunden widerlegt, bei denen ich in derselben Weise wie bei Nephritikern die Einwirkung der protrahierten Bäder studiert habe. Auch diese zeigten fast ausnahmslos als Folge des Badeaufenthaltes eine frappante Urinverminderung; auf die Vermehrung der Hautausscheidung konnte ebenso regelmäßig aus der während des Bades eintretenden Abnahme des Körpergewichtes geschlossen werden, welche in den übrigen wesentlichen Faktoren (auch dem Verlust durch die Fäces) keine Erklärung fand.

Als gutes Beispiel diene folgender Fall:

3) Sch., 41 jähr. Mann. Chron. Muskelrheumatismus.

Datum 1882	Urinmenge 8—8 Uhr morgens	Spez. Gew.	Temperat. morg. und abends	Körpergew. morgens und abends	
3. 12.	1680	1013	36,4 37,0	— 55 855	
4. 12.	2700	1010	36,3 37,1	55 850 55 810	
5. 12.	1780	1009	36,4 37,4	55 550 —	5. 12. morg. 9 Uhr bis 7. 12. morg. 9 Uhr perman. Bad von 34,5° C.
6. 12.	**690**	**1020**	36,2 37,5	— —	
7. 12.	**200**	**1031**	36,3 36,8	**53 250** **54 150**	
8. 12.	**520**	**1028**	36,4 36,4	**54 550** 55 200	
9. 12.	1125	1010	36,3 36,9	55 800 56 150	
10. 12.	1500	1007	36,5 37,0	56 500 56 550	

Gerade bei diesen nierengesunden (und nicht hydropischen) Versuchspersonen kam übrigens häufig in besonders auffallender Weise ein (bis zu einem gewissen Grad auch bei schwereren Nieren- und Herzkranken beobachtetes) Überdauern der Einwirkung nach der Badeperiode oder auch ein verspäteter Eintritt der Wirkung vor; z. B.:

4) D., 40 jähr. Mann. Leichte chron. Myelitis.

Datum	Urinmenge 8—8 Uhr morgens	Spez. Gew.	Temp. morg. und abends	Puls morg. und abends	Respir. morg. und abends	Körpergew. morgens und abends	
1882							
16.12.	750	1025	37,1 37,3	104 100	18 18	77 100 78 050	
17. 12.	1100	1025	37,1 36,7	96 104	16 20	78 200 78 280	
18. 12.	890	1015	36,8 37,3	96 80	20 17	77 770 —	18. 12. morg. 8 Uhr bis 20. 12. morg. 8 Uhr perman. Bad von 34,5° C.
19. 12.	1970	1009	36,9 37,3	80 88	17 18	— —	
20. 12.	1010	1015	36,9 37,3	88 104	20 19	77 120 77 200	
21. 12.	**530**	**1030**	37,0 37,5	96 92	17 18	**76 740** **76 900**	
22. 12.	**250**	**1033**	37,1 37,4	88 104	18 18	**76 180** **76 940**	
23. 12.	780	1028	36,9 37,4	97 88	17 18	77 240 77 680	

Ich glaube, daß eine so lange Nachwirkung des Wasseraufenthaltes als besondere Stütze für die oben gegebene Erklärung angesehen werden kann, wonach die im Bad stattfindende Imbibition und Erweichung der Cutis ein wesentlicher Faktor für die Veränderungen der Haut- und Nierentätigkeit ist. Denn diese Alteration der Haut scheint mir unter den Folgen des Bades das einzige Moment zu sein, von dem anzunehmen ist, daß es sich nicht schnell, sondern mindestens in einer Reihe von Tagen ausgleichen kann.

In therapeutischer Beziehung kann ich nach allem von neuem die lange dauernden thermisch indifferenten Bäder als ein „Diaphoretikum" betonen, das oft da anwendbar und wirksam ist, wo innere Diaphoretika ohne Erfolg bleiben und andere Formen von Bädern (einfache Schwitzbäder, Dampf-, Luft- oder Lichtbäder) nicht ertragen werden. Ich wiederhole dabei, daß den letzteren Methoden gegenüber die hier beschriebene Badeform sowohl bequem wie gut verträglich genannt werden muß, daß übrigens, wenn sehr lange Badeperioden nicht anwendbar sind, voraussichtlich durch häufiger angewendete Bäder von nur wenigen Stunden dieselbe Wirkung, wenn auch vielleicht langsamer, erreicht werden kann. Die Schwere der Erkrankung braucht den Versuch permanenter Bäder im allgemeinen nicht zu verbieten. Nicht selten machte ich die Erfahrung (die gewiß in manchen, namentlich auch chirurgischen Kliniken wiederholt ist), daß schwer Hydropische (mit Nephritis, Vit. cordis, Emphysem usw.) zunächst nach chirurgischer Indikation, weil eine geeignete Lagerung im Bett unmöglich schien, unter Bedenken in das permanente Bad gebracht wurden, hier aber sich bald behaglich fühlten und unter Abnahme des Hydrops und dadurch erreichter Entlastung der Zirkulation unerwartet schnelle allgemeine Besserung zeigten. Somit stehen diese Versuche auch mit der schon von älteren Beobachtern angeregten und in der Neuzeit immer allgemeiner aufgenommenen Behandlung vieler Formen von schweren Herzstörungen mit energischen Thermalkuren im Einklang.

II.

(Aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg.)

Zur Kenntnis des nervösen Mechanismus der Wärmeregulation.

Von

Dr. med. et phil. **Hermann Freund** und Dr. **Reinhold Strasmann**

Assistenten der Klinik.

(Mit 2 Kurven.)

Unsere Versuche sind eine Fortsetzung der Arbeit, die Graf Schönborn[1]) aus dem Labatorium der medizinischen Klinik vor kurzem veröffentlicht hat. Die Ergebnisse seiner Arbeit sind kurz folgende:

Bei Tieren mit durchtrenntem Brustmark ist die Wärmeregulation stark geschädigt; das war a priori zu erwarten, da bei diesen Tieren die spinalen Vasomotorenzentren außer Zusammenhang mit dem Zentralorgan sind. Die Tiere kühlen sich also ab, wenn ihre Wärmeabgabe nicht durch Einhüllen oder durch Erhöhung der Außentemperatur eingeschränkt wird. Bei diesen Tieren gelingt es aber — und das ist wichtig — experimentell Fieber zu erzeugen. Die Durchschneidungsstelle war das 3. oder 4. Dorsalsegment.

Demgegenüber ist das Verhalten der Tiere mit durchschnittenem Halsmark ein anderes. Graf Schönborn glaubt, im Gegensatz zu allen andern Untersuchern, die Befunde Naunyns und Quinckes[2]) bestätigen zu können, daß nämlich nach hohen Rückenmarksdurchschneidungen spontan hohes Fieber eintreten kann. Er vermochte das an drei Tieren zu beobachten, die aber sämtlich schon innerhalb der ersten 20 Stunden nach der Operation starben. Das vierte hochdurchschnittene Kaninchen, das die Operation 48 Stunden überlebte, zeigte subnormale Temperatur. Es gelang nicht, bei diesem Tiere experimentelles Fieber hervorzurufen.

---

1) „Untersuchungen über den nervösen Mechanismus der Wärmeregulation." Zeitschr. f. Biologie 1911, Bd. 56.

2) Arch. f. Anat. u. Physiologie 1869, S. 174 u. S. 521. Sonstige Literatur siehe bei Schönborn, l. c.

Die Frage, wie die Wärmeregulation durch Halsmarksdurchschneidungen beeinflußt wird, erscheint daher wohl noch nicht endgiltig beantwortet.

Wie sind aber die widersprechenden Befunde der zahlreichen Untersucher zu erklären?

Wir glauben die Lösung in folgenden Erwägungen zu finden: Alle Untersucher sind darin einig, daß die Halsmarktiere sich unterkühlen, wenn man das nicht künstlich verhindert. Unseres Erachtens kann man bei Tieren, deren Körpertemperatur derart durch äußere Momente normal gehalten werden muß, von „spontanem“ Fieber nicht gut sprechen.

Wenn solche Tiere bei einer Außentemperatur schon „fiebern“, bei der normale Tiere und Tiere mit durchschnittenem Brustmark, die über einen Teil ihrer Wärmeregulation verfügen, sich normal halten, so liegt der Gedanken nahe, daß das die Folge leichterer Überhitzbarkeit ist. Wenn das richtig ist, so ist das „Fieber“ nach Halsmarkdurchschneidungen eine Funktion der Außentemperatur, deren Höhe natürlich willkürlich gewählt werden kann. Das Regulationsvermögen dieser Tiere wäre damit also nicht ausreichend charakterisiert.

Wir machten uns deshalb die funktionelle Prüfung der Wärmeregulation unserer Versuchstiere zur Aufgabe, indem wir die Außentemperaturen bestimmten, bei denen sie überhitzt oder unterkühlt wurden. Diese beiden Temperaturen — die „Regulationsbreite“ — charakterisieren zahlenmäßig das Verhalten jedes einzelnen Tieres, und so war es möglich, die für die verschiedenen, ausgeführten operativen Eingriffe am Nervensystem typischen Störungen der Wärmeregulation zu erkennen.

Technische Vorbemerkungen.

Die Versuchstiere waren meist Kaninchen, sowie einige kleine Hunde. Die Operationen wurden streng aseptisch ausgeführt. Meningitiden sahen wir fast nie (vergl. Tabellen), Hautabszesse durch Nahtinfektion häufiger. Zur Narkose wurde stets Äther verwandt. Für die Markdurchschneidungen wurden ein oder zwei Wirbelbögen abgetragen, die Dura eröffnet, das Rückenmark mit einem feinen Haken etwas angehoben und dann mit Messer oder Schere durchschnitten. So hatten wir stets komplette Markdurchtrennungen.

Für die Wurzeldurchschneidungen, die beim Kaninchen technisch ziemlich schwierig sind, werden stets drei Wirbelbögen abgetragen. Unter peinlichster Vermeidung von Verletzung oder Druck des Rückenmarks (bei intakter Dura) wurden die einzelnen Wurzeln — vordere und hintere gleichzeitig — mit einem stumpfen Häkchen ein wenig angehoben und

zwischen Haken und seitlicher Wand des Kanals mit einer feinen, seitlich gebogenen Schere durchschnitten.

In der Regel waren die Blutungen gering, zuweilen aber auch letal, weil fast stets unstillbar. Wir haben (namentlich bei den Halsmarkdurchschneidungen) sehr viele Tiere bei der Operation oder kurz nachher durch Shock verloren.

Für die folgenden Beobachtungen wurden nur Tiere berücksichtigt, die länger als 24 Stunden nach der Operation noch lebten. Vorher ist mit einem gleichmäßigen Verhalten der Tiere nicht sicher zu rechnen. Neben der Äthernarkose, die mehrere Stunden lang noch auf die Temperatur wirkt, kommen in der ersten Zeit Shockwirkungen, Resorption von Blutungen usw. in Frage, welche eine Beurteilung erschweren.

Nach der Operation bedürfen die Tiere sorgfältiger Pflege. Täglich Ausdrücken der Blase, Reinigung und event. Trocknung. Die Tiere fraßen meist sehr bald nach der Operation, mußten aber stets gefüttert werden, da sie sich nicht bewegen konnten. Sie bekamen Rüben und Kraut.

Die Tiere wurden in einen geräumigen Brutschrank gehalten, dessen Temperatur reguliert wurde. Bei Abkühlungsversuchen wurde darauf geachtet, daß möglichst ähnliche Ventilationsverhältnisse (geschlossener Eisschrank, Vermeidung von Luftzug) herrschten, wie in dem Brutschrank. Für die Größe der Wärmeabgabe kommt natürlich außer der Temperatur der Umgebung noch die Ventilation in Betracht. Für unsere Versuchsbedingungen überzeugten wir uns durch Messung an normalen Tieren, daß eine Überhitzung (über 40 Grad) bei 31 bis 32 Grad eintrat. Demgegenüber muß hervorgehoben werden, daß in dem heißen Sommer 1911 in unseren, im Freien liegenden, luftigen Kaninchenställen eine Temperatur von 35 Grad Celsius von den meisten normalen Tieren ohne Überhitzung vertragen wurde.

Was die Beurteilung der Versuche z. T. etwas erschwert, ist der Umstand, daß das Kaninchenrückenmark sehr weich ist, und daß sich kleine Blutungen bei der Durchschneidung nicht vermeiden lassen. So fanden sich fast stets über und unter der Durchschneidungsstelle die Nachbarsegmente etwas erweicht. Eine scharfe Lokalisation ist daher nicht immer möglich gewesen.

I. Brustmarkdurchschneidungen.

Die folgenden Beobachtungen wurden an 16 Tieren gewonnen, denen das Brustmark in verschiedener Höhe durchschnitten war.

Tabelle I enthält die wichtigsten Daten.

Die Resultate lassen sich kurz dahin zusammenfassen, daß **bei allen Tieren nach der Brustmarkdurchschneidung ein gewisses Regulationsvermögen gegen Abkühlung erhalten bleibt.** Während ein normales Kaninchen seine Körpertemperatur zwischen ca. 31—33° Aussentemperatur nach oben und ca. 6° (?)

Tabelle I.

Versuchs-Nr.	Gewicht	Temp. norm.	Ort der Durch-schneid.	Tiefste beobachtete Tempe-ratur	Regulations-breite	Höchste beob-achtete Temperat.	Lebens-dauer nach der Operation	Bemerkungen
46	2900	38,5°	9. Dorsal-segment	37,9° bei 18°	20—?°	38,3° bei 28°	4 Tage	Obduktion: 7.—9. Dorsalsegment erweicht. Völlige Durchtrennung. Wurde 2 Tage nach der Durchschneidung zum zweiten Male operiert (cf. Tab. IV).
52	3300	39,3°	9. Dorsal-segment	39,0° bei 25°	< 25—31°	39,3° bei 31°	4 Tage	Obduktion: 8.—10. Segment erweicht. Völlige Durchtrennung. Wurde bei tieferen Temperaturen als 25° nicht untersucht. † bei Fütterung mit der Sonde. Respirationsversuche. (cf. Tab. III).
48	ca. 3000	39,0°	8. Dorsal-segment	38,5° bei 19°	< 19—?°	39,2° bei 25°	—	Obduktion: 6.—8. Segment erweicht. Völlige Durchtrennung. Bei 19° noch 39°. Wurde am 2. Tage nochmals operiert (cf. Tab. IV).
61	3000	38,9°	7. Dorsal-segment	38,4° bei 20°	< 20—?°	38,8° bei 29°	am 6. Tage getötet	Obduktion: 7. Segment glatt durchschnitten. Regulation nicht unter 20° geprüft. Respirationsversuche.
60	3000	38,8°	6. Dorsal-segment	35,5° bei 20°	22—30,5°	39,9° bei 31°	6 Tage	Obduktion: Völlige Durchtrennung. 4.—8. Segment erweicht. Respirationsversuche.
11	3200	39,1°	4. Dorsal-segment	36,8° bei 16°	26—31°	40° bei 32°	6 Tage	Obduktion: Völlige glatte Durchschneidung am 4. Segment. Am 5. Tage schleimig-eitrige Durchfälle mit Fieber b. 41°. Gr. Milz. Enteritis (cf. Tab. III).
13	2550	38,5°	4. Dorsal-segment	36,9° bei 17°	20—31°	40,2° bei 32°	7 Tage	Obduktion: Völlige glatte Durchschneidung am 4. Segment. Kochsalzfieberversuch: + 0,9°.
39	4200	39,0°	4. Dorsal-segment	38,9° bei 21°	< 21—30,5°	41,2° bei 33°	5 Tage	Obduktion: Völlige glatte Durchschneidung. Respirationsversuch.

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Versuchs-Nr.	Gewicht	Temp norm.	Ort der Durchschneid.	Tiefste beob-achtete Temperat.	Regulationsbreite	Höchste beob-achtete Temperat.	Lebensdauer nach der Operation	Bemerkungen
14	3100	39,1	3. Dorsalsegment	34,6° bei 8°	20–30,5°	40,5° bei 31°	4 Tage	Obduktion: Völlige Durchschneidung, 2. und 3. Segment zerstört. Am 3. Tage Fieber infolge Abszeß an einer Bißstelle in der Gegend des Schulterblatts. †, durch Verbluten aus dem geöffneten Abszeß.
23 (Hund)	4000	38,6	3. Dorsalsegment	36,9° bei 16°	ca. 20–31°	40,5° bei 32°	5 Tage	Obduktion: Glatte Durchschneidung, 3. und 4. Segment zerstört. † bei der 2. Operation (Halsmarkdurchschneidung).
55	3450	39,3	3. Dorsalsegment	38,3° bei 24°	ca. 24—30°	38° bei 30°	5 Tage	Obduktion: Völlige Durchschneidung, 2.—5. Segment erweicht. † bei der 2. Operation (Halsmark). Respirationsversuch. (cf. Tab. III).
18	1900	38,9	2. Dorsalsegment	36,4° bei 20°	25—31°	40,7° bei 32°	18 Tage	2. Operation am 9. Tage. Obduktion: Glatte völlige Durchschneidung.
28	2700	39,2	2 Dorsalsegment	37° bei 10°	14—32°	40° bei 32,5°	4 Tage	† bei versuchter 2. Operation. Obduktion: glatte völlige Durchschneidung am 2. Dorsalsegment.
29	2500	39,0	2. Dorsalsegment	36,2° bei 10°	ca. 18—32°	40° bei 32,5°	6 Tage	Getötet. Obduktion: glatte völlige Durchschneidung am 2. Dorsalsegment.
30	2600	38,9	2. Dorsalsegment	37° bei 22°	26—30,5°	40° bei 31°	8 Tage	Obduktion: Völlige Durchschneidung. 2. u. 3. Segment zerstört. Am 2. Tage Fieber bis 40,2° (postoperatives Resorptionsfieber?) (cf. Tab. III).
34	3200	39,2	1. Dorsalsegment	38° bei 26°	26,5—30,5°	40° bei 31°	6 Tage	Mit Urethan getötet. Am Operationstage Abort (8 Junge). Obduktion: 1. und 2. Dorsalsegment erweicht. 8. Cervicalsegment intakt.

nach unten[1]) zu wahren vermag — also innerhalb von ca. 25° Außentemperatur — sind sie leichter abkühlbar. Die Außentemperatur, bei der sie überhitzt wurden, entspricht der Norm. Bei unseren Tieren schwankt die Regulationsbreite zwischen 4,0° und 18,0°; im Durchschnitt betrug sie 9,3°. Aus unseren Versuchen geht hervor, daß der Ort der Durchschneidung keinen erheblichen Unterschied macht — ein am 2. Dorsalsegment durchschnittenes Tier (Nr. 28) regulierte am besten! Selbst eine Durchschneidung zwischen dem 1. und 2. Dorsalsegment vernichtete das Regulationsvermögen nicht völlig: das Tier 34 hat noch eine Regulationsbreite von 4 Grad.

Auch die Größe der Versuchstiere (vgl. die Gewichte) ist nicht ausschlaggebend für die Regulationsstörung.

Allein bestimmend sind wohl folgende Punkte:

Die Störung — d. h. die Unterkühlbarkeit — ist am ausgeprägtesten am 1. Tage nach der Operation, bessert sich bis zum 3. Tage schnell, ist aber auch dann nicht ganz konstant, sondern zeigt noch eine Tendenz zur Besserung (cf. Tabelle III). Das hängt zum Teil wohl von der Fütterung ab; in der Hauptsache ist es aber die Folge davon, daß sich allmählich wieder ein spinaler Gefäßtonus einstellt. Es ist nicht unbedingt abzulehnen, wenn auch noch nicht bewiesen, daß eine gewisse Regulation der Hautgefäße durch spinale Reflexe eintreten kann. Das käme aber wohl nur bei schroffen Temperaturänderungen, die dann als Temperaturreize wirken könnten, in Frage; und solche haben wir meist vermieden.

Ferner geht aus den Obduktionsbefunden mit Sicherheit hervor, daß die Störung um so größer war, je mehr Dorsalsegmente in der Umgebung der Durchschneidungsstelle erweicht waren; mit der Zerstörung der spinalen Zentren fehlt in diesen Segmenten natürlich auch der spinale Vasomotorentonus, so daß die Wärmeabgabe dementsprechend größer blieb.

Das beste Anzeichen dafür, daß Durchschneidungen des Dorsalmarks die zentrale Wärmeregulation intakt lassen, ist die Fähigkeit solcher Tiere, zu fiebern. Graf Schönborn hat mit Hämoglobinlösungen experimentelles Fieber erzeugen können. Das gleiche gelang uns mit 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung intravenös (Tier 13: bei 27° Außentemperatur Anstieg von 38,8° auf 39,7°). Ferner

1) Als „unterkühlt" betrachte ich ein Kaninchen, das unter 38° mißt, als Überhitzungstemperatur muß über 40° angesehen werden. — Außerdem haben mehrere Hungertage, die bei den Versuchstieren unvermeidbar waren, auch beim normalen Tier ein Herabgehen der Temperatur um 0,5—1,0° zur Folge.

zeigten 2 Tiere (Nr. 11 und Nr. 30) am Tage nach der Operation hohe Temperaturen, die am 3. Tage wieder verschwanden und wohl als „Resorptionsfieber“ (Volckmann-Genzmer) aufzufassen sind (bei 28,5° Außentemperatur auf 40,1° bezw. 40,2°). Ferner fieberte Tier Nr. 11 vom 6. Tage ab bis 41,5° infolge einer schweren Enteritis (eitriger Kot) mit Milztumor, und Nr. 14 am 3. Tage bei 21° Außentemperatur bis 40,2° infolge eines großen Abszesses (an einer Bißwunde).

Auf Fütterung reagierten die Tiere (wie übrigens auch zuweilen normale) mit geringen Temperatursteigerungen. Bei einigen fiel auf, daß sie besonders viel fraßen und trotzdem abnahmen; doch wurde das nicht genauer verfolgt.

Die kurze Beobachtungszeit der meisten Brustmarktiere in Tabelle I erklärt sich dadurch, daß meist eine zweite Operation (höhere Markdurchschneidung oder Wurzeldurchschneidungen) an ihnen versucht wurde.

Die typische Haltung der Brustmarktiere war — entsprechend der Lähmung der hinteren Extremität bei intakten Vorderextremitäten — die Stellung, in der Neufundländerhunde zu liegen pflegen.

II. Halsmarkdurchschneidungen.

In der Tabelle II finden sich die Beobachtungen an 16 Tieren, denen das Halsmark durchtrennt war. Oberhalb des 4. Cervicalsegments ist es uns nicht gelungen, Tiere am Leben zu erhalten; sie starben stets bei der Operation an Atemstillstand. Überhaupt war bei diesen Tieren — wohl durch Schädigung des Phrenicus — die Mortalität infolge Shock bei oder kurz nach der Operation sehr groß (fast 75 Proz.).

Der Vergleich der Tabelle I und II zeigt sehr deutlich den prinzipiellen Unterschied zwischen Brustmarktieren und Halsmarktieren:

Bei den letzteren fehlt jede Regulationsfähigkeit; wir sehen (am typischsten bei Nr. 20, 4, 27 und 10), daß die Körpertemperatur dieser Tiere jeder Änderung der Außentemperatur folgte; sie sind somit poikilotherm geworden.

Schematisch stellt sich das Regulationsvermögen der beiden Typen, verglichen mit der Norm, folgendermaßen dar:

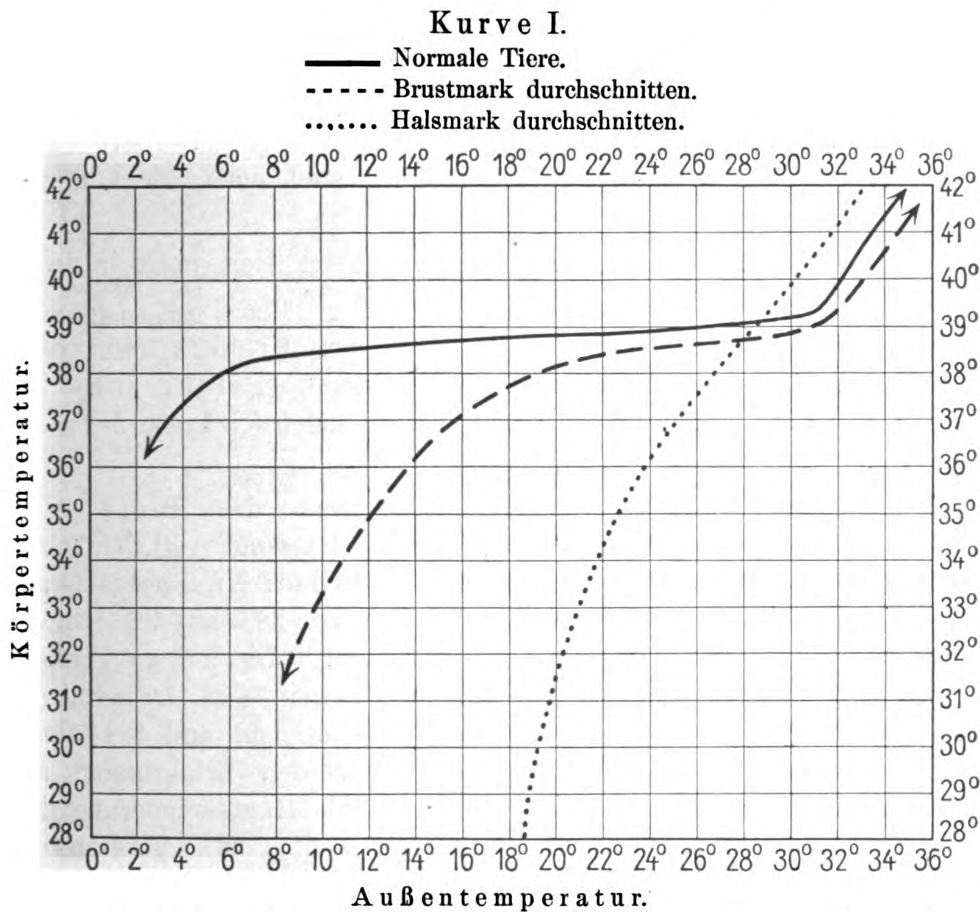
Tabelle II.

Versuchs-Nr.	Gewicht	Normaltemp.	Durchschneidungsstelle	Körpertemperatur bei Außentemperatur								Normal bei:	Lebensdauer	Bemerkungen
6	2400	39,0°	8. Cervicalsegm.	20,5° / 9°	33,8° / 24°	37,5° / 27°	38,2° / 28°	39,2° / 29°	? / >29°			ca. 29°	8 Tage	Obduktion: Völlig durchtrennt. Erweicht C_7, C_8 und D_1. Abszeß an der Operationsstelle. Meningen makroskopisch o. B. † an den Folgen der Unterkühlung (cf. Tab. III).
20	2800	39,0°	8. Cervicalsegm.	33,7° / 22°	36,0° / 25°	37,5° / 27,5°	37,8° / 28°	38,5° / 29°	40° / 30°	41° / 31°	41,8° / 32°	ca. 29°	8 Tage	Obduktion: Glatte Durchschneidung. C_8 und D_1 zerstört (cf. Tab. III).
22	1900	38,9°	8 Cervicalsegm.	29° / 20°	35° / 27°	36° / 28°	39,0° / 29,5°	39,9° / 31°	40,6° / 32°			ca. 29½°	5 Tage	Obduktion: Glatte Durchschneidung. C_8 und D_1 zerstört.
33	3500	39,0°	8. Cervicalsegm	35,4° / 24°	37,5° / 28°	38,2° / 29°	? / >29°					ca. 30(?)°	3 Tage	Obduktion: Glatte Durchschneidung. C_8 und D_1 zerstört. † am 3. Tage; Temperatur noch nicht konstant.
35	2100	39,0°	8. Cervicalsegm.	35° / 27°	36,4° / 28°	37,4° / 29°	38,0° / 30°	39,0° / 31,5°	39,0° / 32°			ca. 31°	3 Tage	Obduktion: Völlige Durchtrennung. C_7 und C_8 zerstört.
4	2200	?	7. Cervicalsegm.	31° / 20°	34,5° / 26°	36,5° / 27°	37,5° / 28°	38,5° / 29°	39,5° / 30	40° / 31°	40,6° / 33°	ca. 29°	7 Tage	Obduktion: Durchtrennung des Markes vollständig; Meningen hängen nur zusammen, C_7 zerstört. Unterlappen pneumonisch. Respirationsversuch. Fieberversuch.
25	2000	39,4°	7. Cervicalsegm.	31,5° / 20°	33,7° / 25°	35,6° / 27°	37° / 28°	38,2° / 29,0°	39° / 30°	40,5° / 32°		ca. 29½°	17 Tage	Obduktion: C_7 und C_8 zerstört. Völlige Durchtrennung.
50	ca. 3000	39,2°	7. Cervicalsegm.	33,5° / 25°	34,6° / 26°	36,5° / 28,5°	37,5° / 29,5°	? / <30°				ca. 31(?)°	4 Tage	Obduktion: C_7, C_8 und D_1 zerstört, völlige Durchtrennung, 6 Tage vor der Durchschneidung Stiche ins 1. Dorsalsegment.

Tabelle II. (Fortsetzung).

Versuchs-Nr.	Gewicht	Normaltemp.	Durchschneidungsstelle	Körpertemperatur bei Außentemperatur									Normal bei:	Lebensdauer	Bemerkungen
10 (Hund)	3600	39,2°	6. Cervicalsegm.	37,8° 24°	38,3° 27°	39,5° 28°	40,1° 29°	41,2° 30°	41,8° 31°				ca. 28°	4 Tage	† an Pneumonie. Obduktion: Glatte Durchschneidung zwischen C_6 und C_7.
26	1600	38,8°	6. Cervisegment	28,5° 16°	32,2° 20°	35° 28°	36,3° 28°	38,9° 30°	39,6° 32°	40,6° 33°	41,2° 34°		ca. 30°	9 Tage	Obduktion: Völlige Durchtrennung; zerstört C_6—C_8.
47	2800	38,8°	6. Cervicalsegm.	23° 14°	28,8° 15°	34,3° 21°	37,1° 25°	37,8° 27°	38,2° 28°	39,5° 29,5°	40,4° 32°	41,4° 33,5°	ca. 28½°	6 Tage	Obduktion: Völlige Durchtrennung; zerstört C_5 und C_6. † infolge Abkühlung auf 23° (von 28° wieder auf normale Temp. erwärmt).
63	2900	39,0°	6. Cervicalsegm	37,5° 28°									ca. 29(?)°	3½ Tg.	Obduktion: Glatte Durchschneidung am 6. Cervicalsegment. Respirationsversuch. † wohl infolge langen Hungerns.
2	ca. 2000	?	5. Cervicalsegm.	31,5° 21°	34,8° 23°	38,2° 27°	39,6° 28,5°	40,1° 29°	? >29°				ca. 28°	9 Tage	Obduktion: Rückenmark hängt rechts nur an der kleinen Brücke zusammen; funktionell sichere Durchtrennung am 5 Cervicalsegment Fieberversuch (cf. Tab. III).
27	1600	39,0°	5. Cervicalsegm.	34,5° 13°	36,0° 19°	37,5° 28°	38,1° 29°	39° 30°	40,7° 31°	42,2° 34°			ca. 29½	7 Tage	Obduktion: unterblieben.
3	? (ca. 2000)	?	4. Cervicalsegm.	32° 10°	35,2° 23°	37,5° 26°	38,6° 29°						ca. 29½	4 Tage	Obduktion: keine völlige Durchtrennung; an der Durchschneidungsstelle ist aber das Mark ganz zerquetscht (C_4). † an Pneumonie. Fieberversuch.
9	3000	38,9°	4. Cervicalsegm.	37,0° 26°	37,7° 27°	39,0° 28°	39,6° 28,5°	? 29					ca. 28°	7 Tage	Obduktion: Völlige Durchtrennung am 4. Cervicalsegment. Kleiner Eiterherd in der Wunde. Meningen mikroskopisch o. B. (cf. Tab. III).

Kurve I.



Die Halsmarktiere sind also tatsächlich nur bei **einer** für jedes Tier zu bestimmenden Außentemperatur „normal" — d. h. nur dann, wenn die Wärmeabgabe durch Einstellung der Umgebungstemperatur künstlich zur Wärmebildung dieser Tiere in ein solches Verhältnis gebracht wird, daß normale Körpertemperatur daraus resultiert. Bei jeder Verschiebung der Wärmeabgabe nach oben oder unten wird das Tier kühler oder wärmer. Das ist nur dann zu verstehen, wenn eine Gegenregulation der Wärmebildung fehlt, oder mindestens stark geschädigt ist.

Die Wärmebildung folgt dann ganz dem **Pflügerschen** Gesetz, d. h. beim Abkühlen tritt an Stelle dieser regulatorischen Steigerung der Verbrennungen Abkühlung und dadurch sekundär eine Abnahme der Wärmebildung ein. Die Folge davon ist eine immer stärkere Unterkühlung, die schon bei Zimmertemperatur bei längerer Dauer letal wird. Die tiefste von uns beobachtete Körpertemperatur betrug 20,5 °. So erklärt sich auch der steile Abfall der Kurve der Halsmarktiere (cf. Kurve I).

Die Abkühlbarkeit der Tiere ist somit aus unseren Versuchen erklärbar. Schwerer ist es, die leichtere Überhitzbarkeit zu deuten: Die Tiere zeigen schon bei 29—30° (cf. Tabelle II) Fiebertemperaturen. Dazu ist die Kenntnis der Wärmebildung der Tiere erforderlich; die Untersuchungen darüber sind noch nicht abgeschlossen[1]).

Die schwere Störung der Regulation zeigt sich noch in zwei Punkten:

1. Die Erzeugung experimentellen Fiebers (wir versuchten Aqua destillata und Kochsalzlösung[2])) gelang uns in keinem Falle. Auch für infektiöses Fieber hatten wir keine Anhaltspunkte.

2. Auf Nahrungszufuhr reagierten die Tiere mit Steigerung der Körpertemperatur bis 1,5 Grad (z. B. Nr. 2 bei 29 Grad Außentemperatur von 39,2 auf 40,4 Grad; Nr. 9 bei 28 Grad von 39,2 auf 40,0 Grad; Nr. 20 bei 29 Grad von 38,7 auf 39,7 Grad; Nr. 25 bei 29,5 Grad von 38,9 auf 40,4 Grad). Die höhere Temperatur war immer 5—6 Stunden nach der Mahlzeit — ca. 50 g Rüben, mit denen sie gefüttert wurden (s. o.) — erreicht und fiel dann wieder ab. — Diese Beobachtung entspricht den Erfahrungen an Patienten mit Ichthyosis, bei denen durch die Hautveränderung die physikalische Wärmeregulation stark beeinträchtigt ist (vgl. Linser und Schmid, Arch. f. klin. Medizin Bd. 79).

— Die Höhe der Außentemperatur, bei der die Tiere normale Körpertemperatur haben, ist bei den einzelnen verschieden. Stets liegt sie mehrere Grade unterhalb der Außentemperatur, bei welcher normale Tiere überhitzt werden. Abhängig ist sie einmal wohl von der Größe der Tiere. Ferner aber ist die Temperatur der Tiere während der Beobachtungszeit nicht konstant, sondern man beobachtet bei der gleichen Temperatur der Umgebung allmählich höhere Körpertemperaturen. Der Anstieg ist vom 1.—3. Tage nach der Operation ziemlich groß, später steigt sie nur mehr wenig. Das entspricht dem bei den Brustmarktieren besprochenen allmählichen Eintritt eines spinalen Gefäßtonus (Tabelle III).

---

1) in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Grafe.

2) s. H. Freund, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 65; Freund u. Grafe ibidem Bd. 67; H. Freund, Deutsches Arch. f. kl. Med., Bd. 105 und Zeitschr. f. Imunnitätsforschung. Bd. 13.

Tabelle III.

Beispiele für das Ansteigen der Temperatur bei gleicher Umgebungstemp. an verschiedenen Tagen (post op.).

a) Brustmarktiere.

Nr.	Außen-temperatur	Körpertemperatur	
		am 2. Tage	am 3 und 4. Tage
11	25°	37,7°	39,0°
30	26°	37,6°	38,3°
52	27°	37,7°	39,0°
55	27°	35,2—36°	38,7°

b) Halsmarktiere.

Nr.	Außen-temp.	Körpertemperatur		
		am 2. Tage	am 3. und 4. Tage	am 6. und 7. Tage
2	29°	38,5°	39,5°	40,0°
6	28°	37,4°	38,0°	38,6°
9	29°	38,7°	39,5°	—
20	29°	36,0°	38,0°	39,5°
37	29°	38,7°	39,6°	—

Wir sind ebenso, wie Graf Schönborn (l. c.), demnach dazu gekommen, einen prinzipiellen Unterschied festzustellen, je nachdem die Markdurchtrennung oberhalb des Dorsalmarks oder im Dorsalmark erfolgte. Daß es sich wirklich nicht nur um graduelle Unterschiede — etwa dadurch, daß bei den Halsmarktieren mehr spinale Vasomotorenzentren abgetrennt sind und damit die Wärmeabgabe noch größer ist — handeln kann, dafür spricht unseres Erachtens zweierlei:

1. Wir haben gesehen, daß die Höhe der Durchschneidung im Dorsalmark — wenigstens oberhalb des 9. Segmentes — keinen wesentlichen Unterschied macht. Das Tier, das den Typus der im Brustmark durchschnittenen Tiere am besten zeigt, ist am 2. Dorsalsegment operiert. Die Durchschneidung des 8. Cervicalsegments dagegen bringt ganz klar den Typus der Halsmarktiere hervor. Es handelt sich also nur um ein Segment — das 1. Dorsalsegment —, das noch hinzukommt.

2. Bei den Brustmarktieren gelingt es erst bei relativ hohen Temperaturen und nach langer Zeit die Körpertemperatur herabzusetzen; so niedere Temperaturen, wie sie jedes Halsmarktier schon im Zimmer bekommt, oder gar Tod durch Unterkühlung, haben wir

bei den Brustmarktieren nie gesehen. Wir glauben das so deuten zu können, daß die Brustmarktiere eben ihre chemische Regulation gegen die Abkühlung aufs äußerste anspannen, während die Halsmarktiere sowohl in ihrer physikalischen, wie auch in ihrer chemischen Regulation beeinträchtigt sind. (Der Beweis dieser Annahme muß den Respirationsversuchen vorbehalten bleiben.)

Es bleibt nun übrig, die anatomischen Gründe zu suchen, aus denen sich dies gegensätzliche Verhalten der beiden Typen erklärt Graf Schönborn hat angenommen, daß es darauf ankomme, daß die Verbindungen zwischen den höhergelegenen Zentren und dem Sympathikus durchschnitten werden. Er hat deshalb bei einigen Tieren die Ganglia stellata beiderseits exstirpiert und außerdem das Brustmark durchschnitten. Er fand dabei, daß sich solche Tiere ganz anders verhalten wie Brustmarktiere. Von dieser Beobachtung gehen die folgenden Versuche aus:

Tier 58 und 59 in Tabelle IV sind in der von Graf Schönborn angegebenen Weise operiert. Wir haben jedoch absichtlich das Brustmark tiefer unten durchschnitten, als er, um dem Einwand zu begegnen, daß etwa sekundär das Halsmark in Mitleidenschaft gezogen sei[1]).

Die beiden Tiere zeigen völlig den Typus der Halsmarktiere — vielleicht mit der Einschränkung, daß die Kurve nicht ganz so steil verläuft.

Wenn wir uns die anatomischen Verhältnisse des Sympathikus[2]) beim Kaninchen vergegenwärtigen, so stellt sich der von uns vorgenommene Eingriff folgendermaßen dar:

Ein Teil der spinalen Vasomotorenzentren im Dorsalmark steht noch in Verbindung mit dem Hirn. Abgetrennt sind die unteren Zentren. Ferner ist durch die Extirpation der Ganglien die Bahn von dem 1. bis 3. Dorsalsegment zu den Gefäßen des Kopfes und Halses zerschnitten. Denn diese obersten Dorsalwurzeln gehen nach den Ganglia stellata; von dort aus geht dann der Nervus vertebralis (beim Kaninchen) ab, der an die Cervicalnerven sympathische Fasern abgibt. Oberhalb des ersten Dorsalsegments, d. h. im ganzen Cervicalmark treten keine efferenten (zentrifugalen) Fasern, die zum

---

1) Wir sind uns darüber klar, daß wir damit nicht die von Graf Schönborn beabsichtigte Abtrennung des Sympathikus vom Hirn erzielen.

2) v. d. Broek, Morph. Jahrbuch Bd. 37, 1908, außerdem Luciani, Lehrbuch d. Phys., und Langendorf und Schulz in Nagel, Handbuch d. Phys.

Sympathikus ziehen, aus. Es sind nur zentripetale Verbindungen zwischen Halsmark und Sympathikus bekannt [1]).

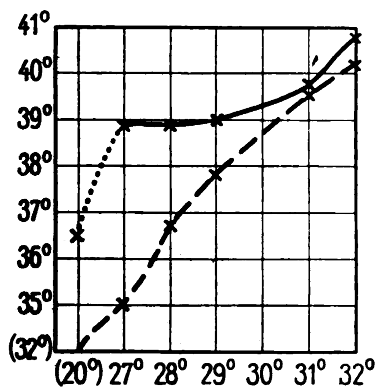
Wir haben in weiteren 11 Versuchen diese Verbindungen in der Weise durchtrennt, daß wir die vordern und hintern Wurzeln der untersten Cervicalsegmente zerschnitten. Solche Tiere verhielten sich (wie nach der Exstirpation der beiden Ganglia stellata) zunächst normal. Sie zeigten eine partielle Lähmung der Vorderextremität, waren in ihrer Wärmeregulation anscheinend ganz intakt. Als Maßstab dafür, daß das Rückenmark selbst bei der Operation ungeschädigt geblieben war, ist die Intaktheit von Motilität und Sensibilität der unteren Körperhälfte zu betrachten.

Wenn wir nun diese Wurzeldurchschneidungen mit Brustmarkdurchtrennung kombinierten, so erhielten wir wie bei Halsmarkdurchschneidung eine völlige Aufhebung des Regulationsvermögens. Das Verhalten dieser Tiere zeigt die Tabelle IV. Es bedarf wohl kaum der Erwähnung daß wir uns bei der Obduktion davon überzeugten, daß das Halsmark unverletzt war.

Wir fanden keinen Unterschied, wenn wir das Brustmark in verschiedenen Höhen durchschnitten.

Bis Tier 18, 46 und 48 wurde zuerst das Brustmark durchschnitten und dann die Wurzeldurchschneidung ausgeführt. Aus dem Vergleich des Verhaltens der Körpertemperatur vor und nach der zweiten Operation geht der Übergang vom Brustmarktypus in den Halsmarktypus klar hervor.

Kurve II.



Kurve des Tieres No. 18.
a) Brustmarkdurchneidung ———
b) Wurzeldurchschneidung -----

Die Befunde stimmen so gut überein, daß an der Richtigkeit unserer Beobachtungen nicht gezweifelt werden kann. Eine Deutung können wir zurzeit noch nicht geben. Wenn unsere Auffassung richtig ist, daß bei den Halsmarktieren neben der Störung der physikalischen Regulation auch die chemische Regulation geschädigt ist, und daß darin der prinzipielle Unterschied zu den Brustmarktieren liegt, so scheint der Schluß zwingend, daß in den unteren Cervicalwurzeln Nervenbahnen verlaufen, die mit der Regulation der Wärmebildung

1) Cl. Bernard, Gaskell, Starling, Langley u. a. m.

Tabelle IV.

Versuchs-Nr.	Gewicht	Normal-temperat.	Art des Eingriffs	Körpertemperatur bei Außentemperatur								Normal bei:	Lebensdauer (nach der 2. Operation)	Bemerkungen
58	2600	39,0°	1. Exstirpation d. beid. Ganglienstellen 2. 8. Dorsalsegm. durchschnitten	31,4° / 14°	36,8° / 27°	37,4° / 28°	38° / 30°	38,7° / 31°	39,4° / 32°	40,1° / 33°		ca 31°	8 Tage	Getötet. Obduktion: Völlige Markdurchtrennung. Segment D_7—D_{11} erweicht. Beide Ganglien und ein Stück des Halssympathikus exstirpiert. (Kleiner Abszeß vorn an der Hautnaht.)
59	2200	38,9°	1. Ganglienexstirpation 2. Durchschneid. am 8. Dorsalsegment	33° / 14°	36,5° / 24°	37,3° / 28°	38° / 29,5°	38,9° / 32°	39,5° / 33°	40,1° / 34°	40,8° / 35°	ca. 32°	5 Tage	Getötet. Obduktion: 8. Dorsalsegment glatt durchschnitten. Halswunde o. B. Ganglien und ein Stück am Halssympathikus total entfernt.
37	2400	39,3°	1. Wurzel C_8 durchschnitten 2. Durchschneid. am 3. Dorsalsegment	32° / 22°	36° / 24°	36,7° / 26°	38° / 28°	38,7° / 29°	39,4° / 30°	40,3° / 31°		ca. 29,5°	5 Tage	2. Operation am 3. Tage; vorher hintere Körperhälfte o. B. Getötet; Obduktion: Wurzel C_8 u. 3. Dorsalsegment glatt durchschnitten (cf. Tab. III).
38	2200	39,2°	1. Wurzeln C_8 u. D_1 durchschn. 2. 3. Dorsalsegm.	31,8° / 22°	36° / 24°	38° / 27°	39,4° / 29°	40,4° / 30,5°				ca. 28,5°	3 Tage	2. Operation am 4. Tage; vorher ganz geringe Parese des r. Hinterbeines. Getötet. Obd.: Glatte Durchschneidung; an der Stelle der Durchschneidung makroskopisch k. Befund.
40	? (ca. 2500)	39,0°	1. Wurz. C_7 u. C_8 2. 3. Dorsalsegm. durchschnitten	29,5° / 20°	34° / 27°	38° / 29°	? / > 29°					ca. 30 ?°	3 Tage	2. Operation am 4. Tage. Vorher o. B. † infolge Unterkühlung. Obduktion: Beide Durchschneidungen o. B.
41	2400	39,1°	1. Wurz. C_7 u. C_8 2. 3. Dorsalsegm. durchschnitten	34,5° / 20°	37,4° / 27°	38,4° / 29°	? / > 29°					ca. 29,5?°	3 Tage	2. Operation am 3. Tage. Vorher o. B. † nachts (infolge Unterkühlung?) Obduktion: Beide Operationen o. B. Zerstört: 2. u. 3. Dorsalsegment.
42	? (ca. 3000)	39,1°	1. Wurz. C_7 u. C_8 2. 5. Dorsalsegm. durchschnitten								39,9° / 32°	?	1 Tag	2. Operation am 6. Tage. Vorher o. B. † nachts durch Überhitzung. Obduktion: Beide Operationen o. B.

Tabelle IV. (Fortsetzung.)

Versuchs-Nr.	Gewicht	Normal-temperat.	Art des Eingriffs	Körpertemperatur bei Außentemperatur								Normal bei:	Lebensdauer (nach der 2. Operation	Bemerkungen
44	4200	39,0°	1. Wurz. C_8 u. D_1 2. 4. Brustsegm. durchschnitten	29,8° 20°	35,4° 22°	36,8° 25°	37,9° 26°	38,5° 27°	38,8° 28°	39,7° 29°	40,2° 30°	ca. 28,5°	7 Tage	2. Operation am 5. Tage. Vorher o. B. Obduktion; Große Erweichung vom 2.—5. Dorsalsegment; Wurzeldurchschneidungsstelle o. B. Respirationsversuche.
45	2800	39,0°	Wurzeln C_7 u. C_8 und 7. Dorsalsegment gleichzeitig durchschnitten	33,5° 20°	37,6° 26°	39,5° 31°						ca. 30(?)°	4 Tage	Obduktion: Operation o. B., 7. u. 8. Dorsalsegment zerstört.
53	2350	39,2°	1. Wurz. C_7 u. C_8 2. 8. Dorsalsegm. durchschnitten	27,5° 17°	37,5° 25°	38,2° 28°	39,3° 29°	39,8° 31°	40,2° 32°	>40,8° 34°		ca. 29°	3 Tage	2. Operation am 2. Tage. Obduktion: 8. und 9. Dorsalsegment zerstört; Operation o. B. — Getötet.
18	1900	38,9°	1. 2. Dorsalsegm. cf. Tab. I. 2. Wurz. C_8, D_1 u. D_2 durchschn.	1. 2. 26° 16°	36,4° 32,6° 20°	38,9° 35° 27°	38,9° 36,7° 28°	39,0° 37,8° 29°	39,7° 39,5° 32°	40,7° 40,2° 31°		1. 25—31° 2. ca. 30°	10 Tg.	2. Operation am 8. Tage, vorher cf. Tab. I. Obduktion: Beide Operationsstellen o. B.
46	2900	38,5°	1. 9. Dorsalsegm. cf. Tab. I. 2. Wurz. C_7 u. C_8 durchschnitten	1. 38° 2. 3,16 24°	38,3° 37,6?° 25°	? >25°						1. 20—31° 2. ?	$2^1/_2$Tg.	2. Operation am 2. Tage; vorher cf. Tab. I. † infolge Unterkühlung. Obduktion: 7.—9. Dorsalsegment zerstört; obere Operationsstelle völlig o. B.
48	3000	39,0°	1. 8. Dorsalsegm. 2. Wurz. C_8 u. D_1 durchschnitten	1. 2. 29° 15°	39,0° (b. 19) 36,6° 22°	?	39,8° 31,5°					? ?	2 Tage	2. Operation am 2. Tage. † infolge Unterkühlung Obduktion: 6.—8. Dorsalsegment zerstört; Wurzeldurchschneidungsstelle o. B.

in Zusammenhang stehen. Wie sich die Dinge aber im einzelnen, verhalten, darüber können wir nichts sicheres sagen. Darüber ist erst nach Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels ein Urteil möglich.

Wir haben versucht, ob etwa durch Stiche in das achte Cervicalsegment die Wärmebildung beeinflußt werden kann, doch sind die Ergebnisse nicht eindeutig genug. Immerhin mag nicht unerwähnt bleiben, daß ein solches Tier am dritten Tage nach der Operation (allerdings bei 30,5 ⁰ Außentemperatur) hyperpyretische Temperaturen bis 43,2 ⁰ bekam und daran starb. Dies ist unter allen unseren Versuchen der einzige, in dem spontan abnorm hohe Temperatur zur Beobachtung kam.

Dies würde also zu den hyperpyretischen Temperaturen passen, die gelegentlich nach Halsmarksverletzungen beim Menschen beobachtet wurden und die auch Naunyn und Quincke[1]) bei Durchtrennung des Halsmarks regelmäßig erzeugen konnten.

Aus unseren Versuchen glauben wir jedoch folgern zu müssen, daß eine völlige Halsmarkdurchtrennung an sich keine spontanen Temperatursteigerungen verursacht, sondern die Wärmeregulation in der geschilderten Weise stört.

1) Arch. f. Anat. u. Phys. 1869, S 174 u. S. 521.

Anmerkung bei der Korrektur:

Herr Geheimrat Naunyn hatte die Güte, uns mitzuteilen, daß er selbst seine alten Versuche nicht als „Halsmarksdurchtrennungen“ auffaßt, sondern als Durchtrennung am 7. Halswirbel. Das würde etwa dem 1. Dorsalsegment entsprechen.

III.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Untersuchungen über den Synergismus von Giften[1]).

I. Die Kombination von Herzgiften (Methylviolett) mit Alkohol und Glyzerin.

Von

Hermann Fühner.

(Nach zum Teil gemeinsam mit A. Bram angestellten Versuchen.)

(Mit 2 Kurven.)

Im Methylviolett (Kristallviolett) besitzen wir, wie ich [2]) früher zeigen konnte und in einer neueren Untersuchung A. Sluyterman [3]) bestätigt hat, ein Herzgift, welches den Digitalisglykosiden in seiner Wirkung insofern nahesteht, als es am Froschherzen — sowohl bei subkutaner Applikation am ganzen Tier wie am isolierten Organ — systolischen Stillstand bewirkt. Verdünnte Lösungen des Farbstoffes führen zu diastolischem Stillstand. Je konzentrierter die Giftlösungen sind und je rascher der Herzstillstand eintritt, desto rascher und vollständiger bildet sich auch die systolische Kontraktur des Herzens aus.

Das Methylviolett als färbendes Herzgift erscheint besonders geeignet, Fragen quantitativer Natur zur Entscheidung zu bringen [4]),

---

1) Vergl. hierzu: H. Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose. Münch. med. Wochenschr., Jahrg. 58, S. 179 (1911).

2) H. Fühner, Kurarestudien. II. Die Wirkung des Methylgrüns. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., Bd. 59, S. 163 (1908).

3) A. Sluyterman, Zur allgemeinen Pharmakologie digitalisartig wirkender Substanzen. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 57, S. 125 (1911).

4) Sehr schön läßt sich die allmähliche Aufnahme (Speicherung) des Methylvioletts am isolierten Froschherzen verfolgen, ein Versuch, welcher sich namentlich zu Vorlesungszwecken empfiehlt. In ein mit 1/2 ccm Ringerlösung pulsierendes Herz eines Wasserfrosches verbringt man nach Entleerung der Ringerlösung 1/2 ccm einer 0,005 oder 0,01 prozentigen Lösung von Kristallviolett in Ringerlösung. Nach 5—10 Minuten ist die Lösung vollkommen entfärbt und der Farbstoff im Herzen gebunden. Mit schwachen Farblösungen läßt sich der Versuch bis zum Eintritt des Herzstillstandes mehrmals wiederholen.

denn es läßt sich leicht aus den Organen des Frosches durch Alkohol extrahieren, und die vorhandene Giftmenge kann bequem und sehr genau kolorimetrisch bestimmt werden. Wichtig ist dabei, daß das Kristallviolett im Organismus des Frosches im Verlauf einer akut tödlichen Vergiftung durch Reduktion oder sonstwie nicht nennenswert verändert wird, was daraus erhellt, daß die Farbstoffmengen, welche aus Herzen von subkutan vergifteten Fröschen nach eingetretenem Herzstillstand extrahierbar sind, denen entsprechen, die auch am isolierten Organ Stillstand herbeiführen.

Das Kristallviolett wird bei Zimmertemperatur nur sehr langsam resorbiert und führt bei subkutaner Injektion selbst mehrfach tödlicher Dosen erst nach Stunden zum Herzstillstand. Dieser Umstand erschien besonders günstig, um festzustellen, ob die Resorptionsgeschwindigkeit des Giftes durch andere Produkte beeinflußt werden kann. Das Kristallviolett löst sich in Wasser, ohne später wieder auszukristallisieren, nur zu etwa 0,2 Proz. Viel reichlicher löst es sich in Alkohol und auch in Glyzerin. Es war darum von vornherein wahrscheinlich, daß durch diese Substanzen die Resorption des Methylvioletts verbessert wird. Inwieweit dies der Fall ist, wurde durch zahlreiche Versuche festgestellt, von denen einige weiter unten wiedergegeben sind.

Wir hatten ursprünglich geplant, die Beeinflussung der Resorption des Farbstoffes durch mehrere Narcotica zu prüfen. Neben dem Alkohol sollte namentlich Urethan und Choralhydrat in verschiedenen Konzentrationen und außer den Narcoticis noch Strychnin untersucht werden. Mit den am Methylviolett gewonnenen Resultaten sollten dann solche, die mit Strophanthin unter den gleichen Bedingungen erhalten wurden, verglichen werden. Es ergab sich aber im Verlauf der Untersuchung, daß zur Erlangung sicherer Resultate jeweilig eine große Anzahl Versuche angestellt werden mußte, so daß wir dieselbe bisher in der Hauptsache [1]) auf die Kombination von Kristallviolett-Alkohol und Kristallviolett-Glyzerin beschränkten.

I.

Wir verwandten zu unserer Untersuchung ein chemisch reines kristallisiertes Methylviolett (Kristallviolett) der Höchster Farbwerke, das im Molekül sechs Methylgruppen besitzt (Hexamethylpararosanilinchlorhydrat), während die gewöhnlichen Methylviolette des Handels

1) Die mit andern Substanzen angestellten orientierenden Versuche sind in der gleichnamigen Dissertation von A. Bram, Freiburg i. B. 1912, aufgeführt.

Produkte mit vier und fünf Methylgruppen darstellen. Zu den meisten Versuchen diente eine 0,2 prozentige heiß hergestellte filtrierte Lösung des Präparates in destilliertem Wasser bezw. Wasser + Alkohol oder Wasser + Glyzerin. Zu den Versuchen am isolierten Herzen wurde die 0,2 proz. Lösung mit Ringerlösung weiter verdünnt.

Alle Versuche am ganzen Frosch wurden in der Weise angestellt, daß wir den fixierten Tieren den Farbstoff in den Oberschenkellymphsack injizierten, wozu mit feiner Nadel der gefüllten Injektionsspritze in den Unterschenkellymphsack eingestochen wurde. Die Nadel wurde unter der Haut vorgeführt und nach der Injektion die Flüssigkeit durch Massage im Oberschenkellymphsack verteilt. Während dieser Behandlung wurde die Einstichstelle der Nadel unterhalb des Knies komprimiert. So gelang die Injektion des Farbstoffes meist ohne Verlust durch nachheriges Ausfließen. Versuche, bei denen sich doch wieder ein Teil des injizierten Giftes entleerte, wurden verworfen. Nicht berücksichtigt wurden auch solche Versuche, bei denen die Injektion nicht rein subkutan, sondern zum Teil intramuskulär erfolgt war. Bei intramuskulärer Injektion des Farbstoffes wird von den Fröschen das Bein nach der Injektion steif ausgestreckt gehalten, was bei subkutaner Injektion nicht der Fall ist.

Als tödliche Grenzdose wurde unter diesen Bedingungen an kleinen nicht aufgebundenen Wasserfröschen von 18—20 g die Menge von 1 mg festgestellt, während sie für Grasfrösche derselben Größe nur etwa $^1/_2$ mg beträgt. Bei diesen kleinen Giftmengen kann es 24 Stunden und noch länger dauern, bis die Tiere reflexlos werden und das Herz schließlich in Diastole still steht.

Anfänglich verwandten wir zu unseren Versuchen ungarische Wasserfrösche (Rana esculenta Var. ridibunda) mittlerer Größe (30 bis 40 g), zu den späteren entscheidenden Versuchen ausschließlich Grasfrösche (Rana fusca). Abgesehen davon, daß letztere den Farbstoff gleichmäßiger resorbieren und empfindlicher demselben gegenüber sind, stand uns hier ein besseres Tiermaterial zur Verfügung. Beobachtungen, welche über die Resorption eines Herzgiftes, das pharmakologisch den Digitalisglykosiden nahesteht, an dieser Froschart gemacht sind, besitzen zugleich auch Bedeutung für die Wertbestimmung der Digitalispräparate, die ja, soweit dazu das ganze Tier verwandt wird, ausschließlich an Grasfröschen ausgeführt wird.

Von Wichtigkeit für die Resorption des Farbstoffes ist die Temperatur der Versuchstiere. Die zu den Versuchen dienenden Frösche wurden vor der Injektion mindestens vier Tage lang bei Zimmertemperatur gehalten. Doch auch hier noch zeigten sich bedeutende Differenzen in der Zeit des

Herzstillstandes. Vielleicht hätten sich diese verringern lassen durch die Verwendung eines Wärmekastens, wie ihn Focke [1]) bei der Wertbestimmung der Digitalispräparate gebraucht. Nach unseren Erfahrungen ist vorauszusehen, daß sich die Resorption des Kristallvioletts an Fröschen, die im Eisschrank aufbewahrt werden, noch weiterhin verzögert, während sie an im Thermostaten gehaltenen Tieren sehr beschleunigt werden dürfte. Es wäre nicht uninteressant, festzustellen, ob durch Temperatursteigerung die Giftigkeit des Kristallvioletts für den Frosch, ähnlich wie beim Colchicin [2]), erhöht wird.

Injiziert man Grasfröschen größere Giftmengen, als die oben angegebenen, in den Oberschenkellymphsack, so tritt der Herzstillstand früher ein, d. h. die für den Herzmuskel tödliche Konzentration wird früher erreicht. In den fünf unten wiedergegebenen Versuchsreihen, welche als letzte unserer Untersuchung im Februar an frisch gefangenen männlichen Grasfröschen mit einem mittleren Gewicht von 25—30 g ausgeführt wurden, beobachteten wir bei Injektion von 2 mg Kristallviolett Herzstillstand nach durchschnittlich 8 Stunden, bei Injektion von 4 mg nach durchschnittlich 4 Stunden. Dabei fand sich als mittlere resorbierte Farbstoffmenge im Herzen in 4 Stunden aus 4 mg 34 Tausendstel Milligramm aus 2 mg 29 Tausendstel Milligramm, also deutlich weniger.

Die resorbierte Farbstoffmenge wurde in folgender Weise bestimmt: Nach eingetretenem Stillstand wurde das violett gefärbte Froschherz aus dem Tier herausgeschnitten und samt Inhalt in ein Reagenzglas mit 2 ccm 96 prozentigem Alkohol verbracht. Zweckmäßig ist es, dem Alkohol zur Extraktion etwas Essigsäure zuzusetzen, namentlich auch, um einer Entfärbung des Methylviolettsalzes durch die Alkaleszenz des Glases vorzubeugen. Unter öfterem Umschütteln blieben die Herzen 24 Stunden zur Extraktion in den zugekorkten Reagenzgläsern, dann wurde in einen kleinen Meßzylinder filtriert und die Flüssigkeitsmenge mit Alkohol auf 2½ ccm gebracht. Diese so erhaltenen Lösungen wurden in kleine Reagensgläser umgefüllt. Durch Vergleichung mit Testlösungen, die in gleichgroßen Reagenzgläsern ebenfalls in der Menge von 2½ ccm enthalten waren, ließ sich der Farbstoffgehalt des Froschherzens genau feststellen. Als Testlösungen dienten folgende sechs Konzentrationen von Kristallviolett in Alkohol: I. 500 Tausendstel (= ½), II. 50, III. 25, IV. 10, V. 5, VI. 2½ Tausendstel Milligramm in je 2,5 ccm.

---

1) Focke, vergl. H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege, Berlin, Wien, 1911, S. 96.

2) H. Fühner. Über den toxikologischen Nachweis des Colchicins. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 63, S. 365 (1910).

II.

Von fünf im Februar 1912 angestellten Versuchsreihen, die, wie erwähnt, den Abschluß unserer Untersuchung bildeten, sind nachstehend die Ergebnisse mitgeteilt. Ausführlich im Protokoll wiedergegeben ist nur Reihe 3. Zu den einzelnen Versuchsreihen dienten jeweils sechs möglichst gleichschwere männliche Grasfrösche, die mindestens vier Tage vor Anstellung des Versuches in geheiztem Raume bei einer Durchschnittstemperatur von 17 Grad gehalten worden waren. Die Tiere wurden auf Froschbrettern aufgebunden und das Herz unter sorgfältiger Vermeidung von Blutungen freigelegt. Während der Versuchsdauer wurde das freiliegende Herz mit einem in Ringerlösung getränkten Wattestück bedeckt gehalten. Die Froschbretter wurden über einen Teller mit Wasser gelegt und darüber eine Glasglocke gestülpt, um ein Vertrocknen der Froschextremitäten möglichst zu verhindern.

Sämtliche Versuche wurden mit einer 0,2 prozentigen Kristallviolettlösung angestellt, und zwar gelangte neben der rein wässerigen Lösung eine solche mit 20 Gewichtsprozent Glyzerin und eine andere mit 25 Gewichtsprozent Äthylalkohol zur Verwendung. Bei den ersten drei Versuchsreihen erhielten drei Frösche je 1 ccm (enthaltend 2 mg) Farbstofflösung, die drei andern je 2 ccm (= 4 mg). Die Tiere der Reihe 4 erhielten alle 1 ccm und die der Reihe 5 alle 2 ccm Lösung und zwar in diesem letzten Versuch je 1 ccm in jeden Oberschenkellymphsack.

Zunächst sei Versuchsreihe 3 vollständig wiedergegeben.

Versuch vom 16. II. 12.

Sechs männliche Temporarien, alle von 26 g Gewicht. Aufgebunden und Herz freigelegt. Zimmertemperatur 18 Grad.

Herztätigkeit vor der Injektion: (W. = Wassertier, Gl. = Glyzerintier, Alk. = Alkoholtier).

I. W. 33, Gl. 44, Alk. 44 Pulse.
II. W. 42, Gl. 46, Alk. 44 Pulse.

9,50 bis 10 Uhr. Ausführung der Injektion in das während derselben freigemachte linke Hinterbein. Serie I 1 ccm, Serie II 2 ccm der erwähnten Lösungen.

10,30 Uhr.	I.	W.	32,	Gl.	33,	Alk.	32	Pulse.
	II.	„	42,	„	38,	„	36	„
11,00 Uhr.	I.	„	30,	„	32,	„	28	„
	II.	„	39,	„	33,	„	10	„
11,30 Uhr.	I.	„	30,	„	32,	„	32	„
	II.	„	38,	„	26,	„	6	„
12,00 Uhr.	I.	„	24,	„	20,	„	26	„
	II.	„	18,	„	12,	„	6	„
12,30 Uhr.	I.	„	24,	„	18,	„	22	„
	II.	„	18,	„	12,	„	6	„

1,00 Uhr.	I.	W. 20,	Gl. 16,	Alk 19	Pulse.	
	II.	„ 14,	„ 10,	„ 0	„	(St. n. 3 Std.)
1,30 Uhr.	I.	„ 18,	„ 16,	„ 19	Pulse.	
	II.	„ 14,	„ 14,	„ 0	„	
2,00 Uhr.	I.	„ 21,	„ 13,	„ 28	„	
	II.	„ 14,	„ 12,	„ 0	„	(mit Pausen)
2,15 Uhr.	I.	—	—,	—		
	II.	W. 12,	Gl. 0	„ 0	„	(Pausen) (St. n. 4 Std. 15 Min.)
2,30 Uhr.	I.	W. 18,	Gl. 16,	Alk. 24	Pulse.	(Pausen)
	II.	„ 7—9,	„ 0,	„ 0	„	(Pausen)
3,00 Uhr.	I.	W. 20,	„ 12—0,	„ 19	„	
	II.	„ 9—0,	„ 0,	„ 0	„	
3,30 Uhr.	I.	„ 22,	„ 12,	„ 16	„	
	II.	„ aufReiz.	„ 0,	„ 0	„	
3,45 Uhr.	I.	—	—	—		
	II.	W. 0,	Gl. 0,	„ 0	„	(St. n. 5 Std. 45 Min.)
4,00 Uhr.	I.	W. 20,	Gl. 12,	„ 15	„	
	II.	„ 0,	„ 0,	„ 0	„	
4,30 Uhr.	I.	„ 14,	„ 0,	„ 14	„	(St. n. 6 Std. 30 Min.)
5,00 Uhr.	I.	„ 14,	„ 0,	Alk. 14	„	
5,30 Uhr.	I.	„ 14,	„ 0,	„ 14	„	
6,00 Uhr.	I.	„ 0,	„ 0,	„ 12	„	(St. n. 8 Std.)
6,45 Uhr.	I.	W. 0,	Gl. 0,	„ 0	„	(St. n. 9 Std.)

Im Verlauf des Versuches wird beobachtet, daß der Farbstoff bei den beiden Glyzerintieren rasch nach oben steigt und zwar schneller bei dem Frosch, der 2 ccm erhielt, als bei dem mit 1 ccm. Die Thorax- und Kehlmuskulatur färben sich dabei stark violett, und auch das mit Ringerlösung getränkte Wattestück nimmt Farbe auf Langsamer steigt der Farbstoff bei den Wassertieren in die Höhe und am langsamsten bei den Alkoholtieren. Diese Differenzen bleiben bis zum Eintritt des Herzstillstandes bestehen: Im Moment desselben ist die Brustmuskulatur beim Glyzerintier am stärksten, beim Alkoholtier am schwächsten gefärbt. In den beiden Serien von Fröschen traten die Herzstillstände nach folgenden Zeiten ein:

Serie I W. nach etw. 8 Std., Gl. nach etw. 6,30 Std., Alk. nach etw. 9 Std.
Serie II „ „ „ 5,45 „ „ „ „ 4,15 „ „ „ „ 3 „

Nach dem Stillstand wurde das Herz mit einer Pinzette erfaßt, aus dem Thorax hervorgezogen, samt Vorhof und Sinus abgetrennt und in 2 ccm 96 prozentigen Alkohol verbracht. Nach 24 Stunden wurden kolorimetrisch folgende Farbmengen festgestellt:

Serie I. W. 0,000030 g, Gl. 0,000020 g, Alk. 0,000010 g.
Serie II. „ 0,000045 g, „ 0,000035 g, „ 0,000020 g.

Die vier andern Versuche seien mit diesem ausführlich beschriebenen zusammen in ihren Resultaten in Form zweier Tabellen wiedergegeben. In der ersten Tabelle ist die Zeit der Herzstillstände in Stunden angegeben, in der zweiten die in den Herzen gefundenen Farbstoffmengen in $^1/_{1000}$ mg zusammen mit dem Tiergewicht.

Tabelle I.
Zeit des Herzstillstandes in Stunden nach der Injektion.

Versuchs-Reihe	Frösche à 1 ccm			Frösche à 2 ccm		
	Wasser etwa	Glyzerin etwa	Alkohol etwa	Wasser etwa	Glyzerin etwa	Alkohol etwa
1 (7. II.)	6	5	3	3	3	2
2 (8. II.)	7	$4^1/_2$	$6^1/_2$	3	4	$3^1/_2$
3 (16. II.)	8	$6^1/_2$	9	$5^3/_4$	$4^1/_4$	3
4 (22. II.)	10	8	$8^1/_2$	5 (27. II.) $4^1/_2$	$3^3/_4$	$3^1/_2$
	$10^1/_2$	8	9	4	4	$3^1/_4$
	$41^1/_2$	32	36	$20^1/_4$	19	$15^1/_4$
Mittel:	8 Std. 18′	6 Std. 24′	7 Std. 12′	4 Std. 3′	3 Std. 48′	3 Std. 3′

Tabelle II.
Vom Herzen resorbierte Farbmengen in $^1/_{1000}$ mg.
(In Klammer das Tiergewicht.)

Versuchs-Reihe	Aus 1 ccm = 2 mg M. V.			Aus 2 ccm = 4 mg M. V.		
	Wasser	Glyzerin	Alkohol	Wasser	Glyzerin	Alkohol
1	30 (26,0)	25 (26,0)	7 (26,0)	35 (26,0)	50 (26,0)	7 (25,0)
2	30 (26,0)	30 (26,0)	25 (27,0)	40 (28,0)	30 (30,0)	25 (36,0)
3	30 (26,0)	20 (26,0)	10 (26,0)	45 (26,0)	35 (26,0)	20 (26,0)
4	30 (37,0)	23 (36,0)	15 (37,0)	5 27 (30,0)	23 (30,0)	23 (34,0)
	23 (32,0)	20 (29,0)	18 (33,0)	25 (24,0)	23 (25,0)	22 (25,0)
	143	118	75	172	161	97
Mittel:	29	22	15	34	32	19

In obigen Versuchen gelangten neben der wässerigen Lösung des Methylvioletts solche zur Verwendung, die 20 Proz. Glyzerin bezw. 25 Proz. Alkohol, d. h. pro Kubikzentimeter 0,2 g Glyzerin oder 0,25 g Äthylalkohol enthielten. Der Alkohol- und Glyzerinzusatz mußte so stark sein, um eine deutliche Beeinflussung der Resorptionsgeschwindigkeit des Farbstoffes zu zeigen. Bei einem Zusatz von z. B. 10 Gewichtsprozent Alkohol ist bei Dosen von 1 ccm zwar auch schon eine Wirkung in der Richtung zu bemerken, daß Herzstillstand mit geringeren Farbmengen als bei Verwendung der rein wässerigen Lösung eintrat, aber eine nennenswerte Beeinflussung der Resorptionszeit konnte nicht festgestellt werden.

Die verwandten Glyzerinmengen für sich allein haben keine in Betracht kommende Wirkung an den Versuchsfröschen, während die Alkoholmengen vorübergehende Narkose an mittelgroßen Temporarien hervorrufen. Eine stärkere Herzwirkung zeigen diese Alkoholmengen nicht. Herzlähmung wird erst durch Injektion größerer Alkoholdosen (z. B. 2 ccm 50 proz. Alkohol) herbeigeführt.

III.

Außer am ganzen Frosch wurden Versuche am isolierten Froschherzen mit Methylviolett in den drei verschiedenen Lösungsmitteln angestellt.

Zur Verwendung gelangten ausschließlich Herzen großer (50 bis 80 g schwerer) ungarischer Wasserfrösche, die in bekannter Weise isoliert wurden und an geraden engen Herzkanülen mit $^1/_2$ ccm Ringerlösung in feuchter Kammer mit Sauerstoffzufuhr [1]) pulsierten.

Der Herzmuskel des Frosches besitzt eine große Affinität zum Kristallviolett und nimmt auch aus sehr verdünnten Lösungen den Farbstoff rasch und vollständig auf. Schon aus dem Versuche am ganzen Tier ist dies ersichtlich. Von einem Grasfrosche mittlerer Größe (30 g) wiegt das frisch ausgeschnittene Herz samt Inhalt etwa 0,2 g. Das Herzgewicht macht also ungefähr den 150. Teil vom Gesamtgewicht des Tieres aus. Injiziert man einem solchen Frosche 2 mg Methylviolett in den Oberschenkellymphsack, so käme bei gleichmäßiger Verteilung des Farbstoffes auf den Gesamtorganismus auf das Herz die Menge von $^2/_{150}$ mg $=$ $^{13}/_{1000}$ mg. Beim Herzstillstand wird aber im Herzen etwa die doppelte Farbstoffmenge von $^{26}/_{1000}$ mg gefunden und dies trotzdem sich weitaus die größte Menge

1) Vergl. H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege, Berlin, Wien, 1911, S. 128.

des Methylvioletts, wie der Augenschein ergibt, noch an der Injektionsstelle befindet. Die im Blute selbst zirkulierenden Mengen sind gering, aber das Herz hält die ihm zugeführten Quantitäten vollkommen zurück.

Das gleiche lehrt der Versuch am isolierten Herzen: Wie schon eingangs erwähnt (S. 29, Anmerk. 4) wird eine verdünnte Farblösung, in das Herz gebracht, rasch vollständig entfärbt, wobei der Herzmuskel violette Färbung annimmt.

Zu den Versuchen wurde die vorrätige 0,2 proz. Farblösung mit Ringerlösung soweit nötig verdünnt. Die Verdünnungen müssen täglich frisch hergestellt werden, da der Salzgehalt der Ringerlösung das Methylviolett bei längerem Stehen zum Auskristallisieren bringt.

Die Herzen in unseren Versuchen pulsierten mit $^1/_2$ ccm Flüssigkeit (Ringerlösung). Entfernt man die Ringerlösung aus dem gut pulsierenden Herzen und gibt 0,4 ccm einer 0,0025 proz. Kristallviolettlösung zu, so entfärbt sich diese im Verlauf von 5—10 Minuten. Erfolgt in der Kanüle keine genügende Durchmischung der Flüssigkeit, so daß die oberste Flüssigkeitszone gefärbt bleibt, so muß man künstlich durchmischen. Mit der aufgenommenen Farbstoffmenge von $^{10}/_{1000}$ mg kann das Herz größerer Wasserfrösche, das ein Gewicht von 0,2 bis 0,3 g besitzt, tagelang normal pulsieren. Auch noch mit der doppelten Menge von $^{20}/_{1000}$ mg. Die Dose von $^{40}/_{1000}$ mg, also 0,4 ccm einer 0,01 prozentigen Farbstofflösung, ist für Herzen mittelgroßer Wasserfrösche ungefähr die tödliche Grenzdose. Für große Herzen liegt sie noch höher. Nach Aufnahme dieser Menge dauert es bei gut pulsierenden Herzen mehrere Stunden, bis Herzstillstand eintritt. Ist nach der erstmaligen Vergiftung mit 0,4 ccm die Entfärbung nach etwa 10 Minuten eine vollständige, und man entfernt die farblose Flüssigkeit und ersetzt sie durch 0,4 ccm neuer Farblösung, so wird das Herz allmählich, aber verlangsamt, auch diese Farbmenge aufnehmen, so daß schließlich $^{80}/_{1000}$ mg in demselben gespeichert sind. Letztere Menge ist eine sicher tödliche und führt im Verlauf von einer halben bis einer Stunde zum Stillstand mit Ausbildung systolischer Kontraktur des Ventrikels, während der Vorhof noch lange Zeit weiterschlagen kann.

Um die kombinierte Wirkung von Methylviolett-Glyzerin und Methylviolett-Alkohol zu prüfen, verbrachten wir anfangs die alkohol- und glyzerinhaltige Farbstofflösung direkt in das Herz. Es ist aber sehr schwierig, auf diesem Wege zu entscheiden, inwieweit Alkohol und Glyzerin die Farbstoffwirkung verstärken, da man zwei isolierten zur Vergleichung nebeneinander pulsierenden Herzen von vorn-

herein häufig nicht ansehen kann, welches von beiden das resistentere ist.

Am besten ließ sich der Einfluß von Alkohol und Glyzerin in folgender Weise feststellen:

Zwei Froschherzen (oder gewöhnlich zwei mal zwei!) wurden präpariert und pulsierten nebeneinander in derselben feuchten Kammer. Beide wurden dann mit 0,4 ccm 0,01 prozentiger Kristallviolettlösung vergiftet und die Entfärbung abgewartet. Hierbei ergaben sich öfters Differenzen: Das eine Herz konnte schon in seiner Tätigkeit beeinträchtigt sein, während das andere sich noch vollkommen normal verhielt. Nach vollständiger Entfärbung wurde die Flüssigkeit aus beiden Herzen entleert; in das schlechter schlagende Herz kam Ringerlösung, in das bessere 0,4 ccm 2,5 prozentiger Alkohol. (Gew. Proz. in Ringerlösung.) Bei typischem Verlaufe des Versuchs zeigte das Alkoholherz nach etwa einer Viertelstunde Frequenzhalbierung des Ventrikels, später Viertelung und Achtelung und etwa nach einer halben Stunde diastolischen Stillstand. Das Vergleichsherz schlug meist eine Stunde und darüber hinaus länger als das Alkoholherz.

Zu bemerken ist, daß 0,4 ccm 2,5 prozentiger Alkohol, für sich allein, auch nicht bei mehrmaliger Zugabe derselben Konzentration, Herzstillstand herbeiführt. Dieselbe Menge 5 prozentiger Alkohol hingegen kann schon nach wenigen Sekunden zu diastolischem Herzstillstand führen, der aber durch Auswaschen mit Ringerlösung leicht zu beseitigen ist.

0,4 ccm einer 2 prozentigen Glyzerinlösung, in gleicher Weise wie die Alkohollösung geprüft, hatte keinen deutlich verstärkenden Einfluß auf die Farbstoffwirkung.

IV.

In den Versuchen am ganzen Frosche hatte sich gezeigt, daß das Kristallviolett bei Gegenwart von Glyzerin viel besser in den Lymphsäcken des Tieres vordringt, als in wässeriger Lösung, daß Alkohol dagegen das Vordringen hemmt. Es frug sich, ob ein analoges Verhalten des Farbstoffes schon rein physikalisch-chemisch festgestellt werden kann und zwar in erster Linie bei Diffusionsversuchen durch Pergamentpapier.

Zu diesen Versuchen dienten die 15—20 ccm fassenden Diffusionshülsen der Firma Schleicher und Schüll. Um diese Hülsen aufzuweichen, namentlich aber um sie auf ihre Dichtigkeit zu prüfen, wurden sie über Nacht mit 10 ccm Wasser in weithalsiger Flasche stehen gelassen. In diesen Flaschen wurde dann der Diffusions-

versuch selbst angestellt. Hierzu wurden nach Entleerung des Wassers 10 ccm der 0,2 prozentigen Farbstofflösung in die Hülse gegeben, während in die Flasche selbst die Menge von 50 ccm Wasser kam. Die Flaschengröße war eine derartige, daß unter diesen Bedingungen das Flüssigkeitsniveau in Flasche und Hülse ungefähr gleichhoch stand. Die Flasche wurde mit einem Kork lose verschlossen und in den Thermostaten von 38 Grad gestellt. Der Diffusionsversuch mußte bei höherer als Zimmertemperatur angestellt werden, da bei letzterer im Verlauf von 24 Stunden durch die verwandten Hülsen so gut wie nichts diffundierte. Zusatz geringer Mengen von Alkohol und Glyzerin zu den Farbstofflösungen ließ keinen deutlichen Einfluß auf die Diffusionsgeschwindigkeit des Kristallvioletts erkennen, so daß schließlich zur Vergleichung mit der rein wässerigen Farbstofflösung Lösungen verwandt wurden, die 50 Gew. Prozent Äthylalkohol und 40 Gew. Prozent Glyzerin enthielten. Es wurden jeweils zweimal drei Gläser in den Versuchsreihen angesetzt und die Resultate der Diffusion bei den ersten drei Flaschen nach 8, bei den andern nach 24stündigem ruhigen Stehen im Thermostaten bestimmt. Am Ende der Versuchszeit wurde sowohl die Farbstoffmenge, die in das umgebende Wasser diffundiert war, wie diejenige, die in der Hülse verblieb, im Autenrieth-Königsbergerschen Kolorimeter quantitativ bestimmt. Die Summe beider Quantitäten, von der ursprünglich in die Hülse gegebenen Farbstoffmenge subtrahiert, ergab die von der Pergamentpapierhülse aufgenommene Menge.

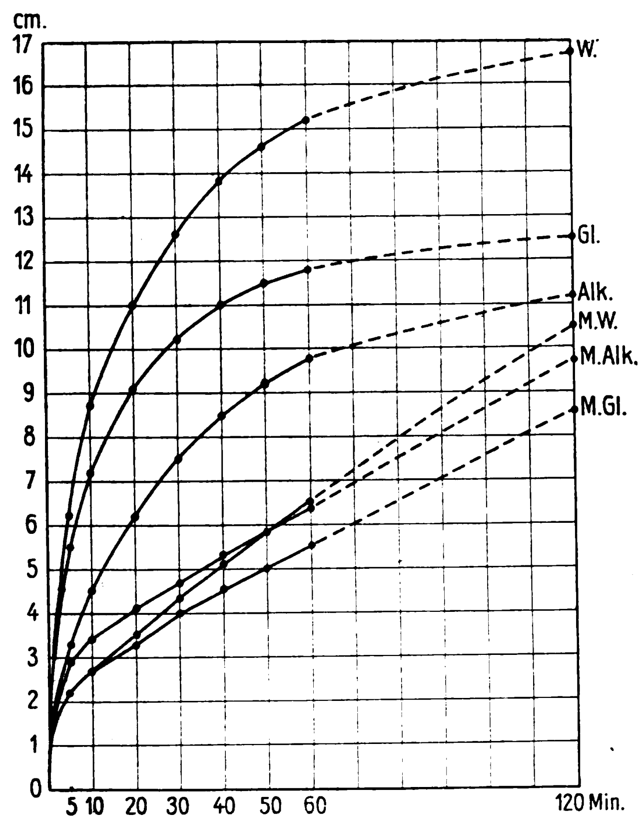
Beim Alkohol ließ sich schon in geringerer Konzentration als der obigen feststellen, daß derselbe den Durchtritt des Farbstoffes durch das Pergamentpapier hemmt. Beim Glyzerin konnten in verschiedenen Versuchsreihen keine konstanten Werte erzielt werden. Jedenfalls aber beeinflußt es den Durchtritt des Farbstoffes durch das Pergamentpapier, selbst in der starken Konzentration von 40 Proz., nur in sehr geringem Maße.

Ein sehr großer Teil des Farbstoffes war in diesen Versuchen durch Adsorption in den Pergamentpapierhülsen zurückgehalten worden, und nur relativ geringe Mengen diffundierten in das Wasser. Über die Intensität der A d s o r p t i o n des Farbstoffes und sein damit in Zusammenhang stehendes k a p i l l a r e s S t e i g v e r m ö g e n in Filtrierpapier geben die nachstehenden Versuche Aufschluss:

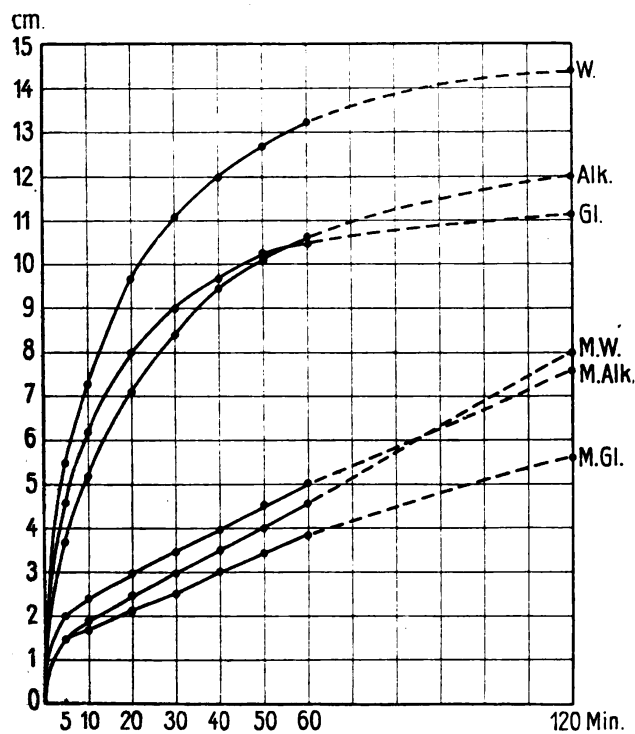
Drei Filtrierpapierstreifen von 20 cm Länge und 2 cm Breite wurden mit einer Zentimetereinteilung versehen und senkrecht 2 cm tief in die drei auch zu den Froschversuchen verwandten Farbstofflösungen (vgl. S. 33) eingehängt. Sehr rasch schon nach dem Eintauchen des

Papiers in die Farblösung und dem beginnenden Emporsteigen derselben fand eine Trennung von farbloser Flüssigkeit und Farbstoff in den Papierstreifen statt, wobei der Farbstoff beträchtlich hinter der ungefärbten Flüssigkeit zurückblieb. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur im Laboratoriumsraume vorgenommen. Die Steighöhen wurden nach 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 und 120 Minuten abgelesen. Das Resultat von zwei solchen Versuchen ist in Kurve 1 und 2 dargestellt. Beide Versuche sind bei 17 Grad mit derselben Filtrierpapiersorte ausgeführt, und der Verlauf der Kurven ist in beiden Fällen im Prinzip derselbe. Der Hauptunterschied im Ergebnis beider Versuche besteht darin, daß der Anstieg sowohl der wässerigen Flüssigkeiten wie des Farbstoffes innerhalb derselben Zeit in Kurve 1 durchweg ein höherer ist als in Kurve 2. Bedingt dürfte dies dadurch sein, daß der spätere Versuch in sehr trockener Luft ausgeführt wurde, so daß viel Flüssigkeit aus dem Papier verdampfte. Bei allen angestellten Versuchen ergab sich regelmäßig, daß aus der rein wässerigen Lösung sowohl der Farbstoff (M.W.) wie das ihm vorauseilende Wasser (W.) innerhalb der Versuchszeit von zwei Stunden höher ansteigt, als aus den beiden andern Lösungen. Die alkoholische Lösung zeichnet sich dadurch aus, daß in ihr Farbstoff (M. Alk.) und farblose Lösung (Alk.), wie namentlich Kurve 1 deutlich zeigt, in ihrer Anstiegshöhe sich am wenigsten voneinander entfernen. Der Alkohol verbessert deutlich die Anstiegsgeschwindigkeit des Farbstoffes in Filtrierpapier. Dies ist namentlich im Anfang des Versuches sehr sinnfällig, denn hier in der alkoholischen Lösung erfolgt am spätesten die Trennung von Farbstoff und ungefärbter Flüssigkeit. Später gleichen sich die Verhältnisse in der alkoholischen und wässerigen Lösung allmählich aus, wahrscheinlich dadurch, daß die ansteigende Flüssigkeit durch Verdampfung alkoholärmer wird. Für die glyzerinhaltige Lösung liegt die Anstiegskurve der ungefärbten Lösung (Gl.) im Verlauf der ersten Stunde zwischen Wasser und Alkohol, während der Farbstoff (M. Gl.) hier in allen Versuchen den niedrigsten kapillaren Anstieg ergab.

Diese physikalisch-chemischen Bestimmungen zeigen, daß das Kristallviolett sich sicherlich in alkoholischer, vielleicht auch in glyzerinischer Lösung hinsichtlich seiner Diffusion durch Pergamentpapier ebenso verhält, wie im Tierversuch: Der Alkohol hemmt das Vordringen, das Glyzerin nicht, während sich zwischen Tierversuch und kapillarem Anstieg in Filtrierpapier keine Beziehungen erkennen lassen. Während der Farbstoff im Tierversuch durch Alkohol in seinem Vordringen gehemmt durch Glyzerin gefördert wird, ergibt



Kurve 1.



Kurve 2.

sich hinsichtlich des kapillaren Anstiegs im Filtrierpapier das umgekehrte Verhältnis. Es ist leicht möglich, daß für diese Differenz das verwandte Medium Filtrierpapier verantwortlich ist, und daß der kapillare Anstieg in andern Stoffen, z. B. Baumwollzeug, Leinwand- oder Seidenstreifen ein anderes, dem Tierversuch entsprechendes Verhalten zeigen würde. Daß sich verschiedene organische Fasern in solchen Versuchen sehr verschieden verhalten können, lehren vergleichende Prüfungen von Goppelsroeder[1]).

V.

Betrachtet man in den oben erwähnten Versuchen am ganzen Frosche lediglich die Resorptionszeit des Methylvioletts und ihre Variation unter dem Einfluß von Alkohol und Glyzerin, so wird man zu dem Schluß gelangen, daß beide Substanzen gleichsinnig wirken und die Resorption des Farbstoffes verbessern. In gleicher Weise, wie sie die Löslichkeit des Kristallvioletts in Wasser erhöhen, könnten sie auch im Tierkörper durch Löslichkeitsverbesserung günstigere Resorptionsbedingungen schaffen. In solcher durchaus berechtigten Weise wurde in der Tat von früheren Autoren der Einfluß von Narcoticis auf Herzgifte der Digitalingruppe gedeutet. Pohl[2]) z. B. fand, daß Strophanthin in seiner Herzwirkung am Frosche durch verdünnten Alkohol, namentlich aber durch kleine Chloroformmengen, gefördert und verstärkt wird und erblickt in einer „gesteigerten Lösungsfähigkeit der Digitalisglykoside im Blut“ bei Gegenwart von Narcoticis die Ursache der Verstärkung. Ob diese Anschauung richtig ist, war nur zu entscheiden durch quantitative Bestimmung der vom Herzen in der Zeiteinheit aufgenommenen Giftmengen und solche konnten bei den minimalen Quantitäten um die es sich hier beim Strophanthin oder den Digitalisglykosiden handelt bisher nicht ausgeführt werden. Hingegen sind sie bei dem farbigen und als Farbstoff leicht kolorimetrisch bestimmbaren Herzgifte Methylviolett möglich und an dieser Substanz läßt sich dann klar zeigen, daß obiger Schluß zwar für das Glyzerin, nicht aber für den Alkohol richtig ist. Vergleicht man die von den Fröschen im Herzen aufgenommenen Giftmengen, so fällt die geringe Menge, welche sich bei den Alkoholtieren im Herzen findet vor allem auf. Da also geringere Farbstoffmengen bei Gegenwart von an sich unschädlichen Alkoholmengen zu früherem Herzstillstand führen, so handelt es sich hier nicht

1) F. Goppelsroeder, Über Kapillar- und Adsorptionsanalyse. Zeitschr. f. Chemie u. Industrie der Kolloide, Bd. IV, S. 108 (1909).

2) J. Pohl, Über Kombination der Digitalis (und homologer Agenzien) mit anderen Arzneimitteln. Therapeutische Monatshefte, Bd. 23, S. 110 (1909).

um eine verbesserte Resorption des Farbstoffes sondern um einen Synergismus beider Substanzen auf das Herz: Methylviolett und Alkohol addieren oder potenzieren sich gegenseitig in ihrer Wirkung auf das Froschherz. Das Glyzerin hingegen verbessert allein die Resorption. Die Farbstoffmengen, die hier im Herzen sich finden, sind ungefähr dieselben, wie die aus der wässerigen Lösung aufgenommenen. Abgesehen von den im Herzen vorgefundenen Farbstoffmengen, aus denen diese Schlüsse über die Wirkung des Glyzerins und Alkohols gezogen werden konnten ließ sich deren diesbezügliche Wirkung schon im Verlaufe der Vergiftung an der außergewöhnlich starken Färbung der freigelegten Brustmuskulatur bei den Glyzerintieren und der sehr geringen Färbung derselben bei den Alkoholtieren erkennen.

Handelt es sich bei der Beeinflussung der Methylviolettwirkung durch den Alkohol um einen Synergismus beider Substanzen auf das Froschherz, so mußte sich diese Wirkung auch am isolierten Froschherzen nachweisen lassen und dies gelang, wie oben gezeigt wurde in der Tat: Eine an sich schwach wirksame Methylviolettdose konnte durch eine ebensolche Alkoholdose am isolierten Herzen verstärkt werden. Ob hierbei einfache Addition der Wirkungen vorliegt oder eine Potenzierung derselben ließ sich nicht einwandfrei feststellen.

Die hier am Methylviolett gemachten Beobachtungen zu verallgemeinern und auf die Glykoside mit Digitalinwirkung auszudehnen ist nicht angängig. Einige orientierende mit Strophanthin angestellte Versuche am ganzen Frosche ließen wohl bei gleichzeitiger Alkoholeinwirkung, Pohls Erfahrungen entsprechend, einen früheren Eintritt des Herzstillstandes feststellen nicht hingegen bei gleichzeitiger Glyzerineinwirkung. Glyzerin scheint die Strophanthinwirkung zu verzögern. Dies würde gut übereinstimmen mit Beobachtungen von Focke[1]) an Digitalispräparaten.

Zusammenfassung.

Das Methylviolett (Kristallviolett) ist ein Farbstoff-Herzgift. Seine Färbung ermöglicht auf kolorimetrischem Wege die quantitative Bestimmung kleinster Mengen. So konnte zum ersten Male an einem Herzgifte von digitalisähnlicher Wirkung im Versuche am Frosch

1) C. Focke, Einige ergänzende Befunde zur physiologischen Digitalisblätterprüfung. Arch. d. Pharmazie, Bd. 249, S. 324 (1911).

nachgewiesen werden, welche Mengen sich nach subkutaner Injektion der Substanz im Herzen finden müssen, um Stillstand desselben herbeizuführen. Diese Mengen bewegen sich in den Grenzen, welche als wirksam auch für das isolierte Froschherz in Betracht kommen, eine Tatsache, die zugleich beweist, daß im Verlaufe des akuten Vergiftungsversuches nennenswerte Mengen des Farbstoffes im Organismus des Frosches nicht zerstört werden und dadurch der quantitativen kolorimetrischen Bestimmung entgehen.

Injiziert man bei Zimmertemperatur mittelgroßen Grasfröschen Kristallviolett in Menge von 2 mg in den Oberschenkellymphsack, so tritt Herzstillstand durchschnittlich nach 8 Stunden, bei Injektion von 4 mg nach 4 Stunden ein. Zusatz von Glyzerin oder Alkohol zu den Farbstofflösungen beschleunigt den Eintritt des Herzstillstandes. Beide Substanzen wirken aber nicht gleichartig: Das Glyzerin steigert die Resorptionsgeschwindigkeit, während der Alkohol sie in den angewandten Dosen verringert. Daß derselbe trotzdem in Kombination mit dem Farbstoff rascher den Herzstillstand herbeiführt, beruht auf einem Synergismus seiner und der Methylviolettwirkung. Diese Tatsachen ergeben sich mit Sicherheit durch die quantitative Bestimmung der im Froschherzen nach eingetretenem Stillstand vorhandenen Farbstoffmengen: Bei den Glyzerintieren sind dieselben gegenüber den Wassertieren so gut wie nicht verändert, bei den Alkoholtieren dagegen stark vermindert. Die auf diese Weise gefundene synergistische Wirkung von Kristallviolett und Alkohol konnte durch Versuche am isolierten Froschherzen bestätigt werden.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Zürich.

Über die Wirkung des Scopolamins.

Von

E. Hug.

(Mit 4 Kurven.)

Seit der Einführung des Scopolamins in die Therapie fehlt es nie an Klagen über die Ungleichheit in der Wirkung und über die schädlichen Nebenwirkungen, welche diesem sonst so wertvollen und in seiner Anwendung so vielseitigen Alkaloid zukommen sollen.

Solange es nicht gelang, das Scopolamin in absolut reinem Zustand darzustellen, hat man versucht, die Unregelmäßigkeiten, welche bei der Anwendung dieses Mittels beobachtet wurden, den Verunreinigungen der Handelspräparate zuzuschreiben.

In der Tat konnte Kobert[1]) in einem Scopolaminpräparat der Firma Riedel Apoatropin nachweisen und fand darin eine Erklärung für die krampferregende Wirkung, die nach dem Gebrauche beobachtet wurde.

Um eine Beimischung von Apoatropin oder andern inaktiven Verunreinigungen stets erkennen zu können, schlägt Kobert vor, nur optisch aktives Scopolamin anzuwenden. Diese Prüfungsmethode würde aber ebensowenig wie die viel einfachere Bestimmung des Schmelzpunktes geringe Mengen der schädlichen Verunreinigung erkennen lassen.

Später hat Kessel[2]) die Permanganatprobe zur qualitativen Prüfung auf eine Beimischung von Apoatropin oder andern ungesättigten Verunreinigungen empfohlen. Zur quantitativen Bestimmung von Apoalkaloiden neben Scopolamin oder andern gesättigten Pflanzenbasen eignet sich die Titration mit Brom in schwefelsaurer Lösung[3]).

1) R. Kobert, Zeitschr. f. Krankenpflege 1905, Nr. 2 bis 4 und Riedels Berichte, Berlin 1905.

2) O. Kessel, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie 16, 31 (1906).

3) R. Willstätter und E. Hug, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem. 79, 148 (1912).

Es ist indessen leicht, sich im Handel Präparate von Scopolamin hydrobromicum zu verschaffen, die keine derartigen Verunreinigungen enthalten.

Trotzdem sind die klinischen Urteile über Scopolamin keineswegs immer günstig. Unangenehme Erscheinungen werden auch beobachtet, wenn ganz reine Präparate zur Verwendung kommen. Einzelne Autoren suchen diese Verschiedenheit in der Wirkung auf eine Veränderung der Lösung des Scopolaminhydrobromic. beim Aufbewahren zurückzuführen.

Alte Lösungen, die unvorsichtig aufbewahrt und längere Zeit im Gebrauch waren, hatten bisweilen bei ihrer Anwendung Vergiftungserscheinungen im Gefolge. Gauß[1]) glaubt dies einer Beimischung von Apoatropin, das aus dem Scopolamin entstanden sein soll, zuschreiben zu können. Eine Umwandlung von Scopolamin in Apoatropin ist aber ausgeschlossen. Es wäre hingegen an die Möglichkeit einer Umwandlung in das von Willstätter und Hug[2]) dargestellte Aposcopolamin zu denken, über dessen Wirkung allerdings noch nichts bekannt ist.

Während von vielen Autoren angenommen wird, daß das Scopolamin beim langen Aufbewahren giftiger werde, kommt Langer[3]) auf Grund seiner im Institut von Heffter ausgeführten Arbeit zu dem Schluß, daß Scopolaminlösungen in sterilen Ampullen sehr rasch an Wirkungswert verlieren und z. B. in 9 Monaten auf $^1/_{17}$ ihres ursprünglichen Wertes zurückgehen. Kionka[4]) hingegen findet, daß die Lösungen von Scopolamin hydrobromic. bei zweijährigem Aufbewahren in Ampullen aus weißem Glase nichts an Wirkungswert verloren.

Da die Handelspräparate von Scopolamin hydrobromic. je nach der Herkunft verschiedenes optisches Verhalten zeigen, bald inaktiv, bald mehr oder weniger stark links drehend zur Verwendung kommen liegt der Gedanke nahe, die Verschiedenheit des physikalichen Verhaltens könne auch eine ungleiche Wirkung auf den Organismus bedingen, um somehr als beim Hyoscyamin, dem l- und d-Tropasäureester des Tropins sehr starke Verschiedenheit in der Wirkung beobachtet wurde. So zeigte Cushny[5]), daß l-Hyoscyamin an den

---

1) J. Gauss, Münchner med. Wochenschrift, 1907 p. 157.
2) Loc. cit.
3) H. Langer, Therapeutische Monatshefte 26, 137. (1912.)
4) H. Kionka, Therapie der Gegenwart 49, 11. (1908.)
5) A. R. Cushny, Journ. of Physiology 30, 176. (1903.)

autonomen Nervenendigungen doppelt so stark wirkt wie Atropin, und Laidlaw [1]) fand, daß die Kamphersulfonate von l- und d-Hyoscyamin bezüglich ihrer mydriatischen Wirkung im Verhältnis 100 : 1, bezüglich ihrer Paralyse am Vagus mindestens im Verhältnis 25 : 1 stehen.

Hesse [2]) berichtet über Versuche von Königsdörfer, der fand, dass die Reaktion der Pupille auf i-Scopolamin (Atroscin) und auf l-Scopolamin bei gleicher Konzentration die gleiche ist, daß aber in bezug auf die Akkomodation l-Scopolamin bedeutend langsamer wirkte. Auch fand er die Dauer der Akkomodationslähmung bei l-Scopolamin bedeutend kürzer.

Meyer [3]) kann die Erfahrungen Königsdörfers bezüglich der intensiveren Wirkung des i-Scopolamins (Atroscin) gegenüber dem l-Scopolamin in einigen pathologischen Fällen bestätigen; ein gleiches in bezug auf die physiologische Wirkungsweise der beiden Mittel ist ihm aber nicht möglich. Eine auch nur nennenswerte intensivere Beeinflussung der Akkomodation durch das i-Scopolamin gegenüber dem l-Scopolamin ist aus seinen Versuchen nicht zu entnehmen.

Alle diese Resultate beziehen sich nur auf die Wirkung des Scopolamins am Menschen- bezw. Kaninchenauge. Eine genauere vergleichende Untersuchung verdanken wir Cushny [4]). Er prüfte l-Scopolamin ($[\alpha]_D = -24{,}65^0$) und i-Scopolamin und zwar in bezug auf die sekretorischen Nerven und die narkotische Wirkung mit dem Ergebnis, daß l-Scopolamin doppelt so stark lähmend auf die sekretorischen Nerven der Speicheldrüse wirkt wie die racemische Base. Dagegen findet er von l- und i-Scopolamin denselben Wirkungswert auf das Zentralnervensystem des Menschen und der Säugetiere, wie auch auf die motorischen Nerven des Frosches.

Kessel [5]) dagegen, der im Institute von Kionka Scopolamine mit verschiedenem optischen Verhalten auf ihre Wirkung an Fröschen, Kaninchen und Hunden prüfte, schließt seine Untersuchung mit dem Satze: „Vergleichen wir zusammenfassend die 3 Präparate, so können auch wir nach unseren Ergebnissen sagen, dass zwischen der physiologischen Wirkung des optisch stark aktiven Scopolamins und des inaktiven Scopolamins kein Unterschied besteht."

Mit Rücksicht auf diese schwankenden Angaben der Literatur

1) M. Barrowcliff und F. Tutin, Journ. Chem. Soc. 95, 1966. (1909.)
2) O. Hesse, Berichte der Deutsch. Chem. Ges. 29, 1781. (1896.)
3) E. Schmidt, Arch. der Pharm. 236, 71. (1897.)
4) A. R. Cushny, Journ. of Physiology 32, 501. (1905.)
5) O. Kessel, Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie 16, 1. (1906.)

und die große therapeutische Bedeutung, welche dem Scopolamin zukommt, habe ich auf Veranlassung und unter der Leitung von Herrn Prof. M. Cloëtta die folgenden Untersuchungen ausgeführt.

Die Durchsicht der Literatur ergibt, dass die widersprechenden Angaben der früheren Untersucher z. T. auf die ganz unverhältnismäßig großen Dosen, die angewendet wurden, zurückzuführen sind. Bei Dosen von mehreren Centigrammen sind die Wirkungen so massiv, daß die feineren Unterschiede zwischen den Präparaten unmöglich mehr hervortreten konnten; ich habe mich deshalb von Anfang an bei meinen Untersuchungen nur der minimal wirksamen Dosen bedient.

1. Vergleich von l- und i-Scopolamin.

Für die Untersuchung stellte mir die Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. Grenzach (Baden) in dankenswerter Weise Scopolamin hydrobromic. zu Verfügung. Das Präparat besaß in wässriger Lösung ein Drehungsrvermögen von $[\alpha]_D = -26{,}0^0$ (c = 4,5, wasserfreies Salz). Sein spezifisches Drehungsvermögen war also etwas höher als der von E. Schmidt[1]) gefundene Wert. $[\alpha]_D = -25{,}71^0$.

Aus dem l-Scopolamin stellte ich nach der Vorschrift von Gadamer[2]) durch Behandlung der freien Base mit Natronlauge die inaktive Scopolaminbase und daraus das i-Scopolamin-hydrobromid dar. Zur Kontrolle wurde die wässerige Lösung des Salzes geprüft, es erwies sich als inaktiv. Den Schmelzpunkt des getrockneten i-Scopolamin hydrobromic. fand ich übereinstimmend mit den Angaben, die Hesse[3]) für Atroscinhydrobromid macht, bei 182⁰. Das getrocknete Hydrobromid des l-Scopolamin schmilzt bei 195⁰.

Wirkung auf den Vagus. Scopolamin ruft wie Atropin nach intravenöser Injektion prompt Vaguslähmung hervor. Durch Versuche stellte ich fest, daß die elektrische Unerregbarkeit des Vagus innerhalb gewisser Grenzen um so länger dauert, je größer die betreffende Dosis Scopolamin gewesen ist. Es kann so eine ziemlich genaue Proportion zwischen Höhe der Dosis und Dauer der Unerregbarkeit aufgestellt werden; in dieser Hinsicht liegen also die Bedingungen günstiger als

1) E. Schmidt, Arch. d. Pharm., 230, 207. (1892.)

2) J. Gadamer, Arch. d. Pharm., 239, 321. (1901.)

3) O. Hesse, Liebigs Annalen, 309, 82. (1899.)

bei Atropin, bei welchem ich eine solche Proportion nicht fand in Übereinstimmung mit den Resultaten von Metzner[1]). Wie bei Atropin[2]) beruht auch hier das relativ schnelle Verschwinden der Vaguslähmug darauf, daß sehr schnell das Scopolamin vom Kaninchen zerstört oder ausgeschieden wird[3]). Man hat so den großen Vorteil, daß man an demselben Tiere die beiden Präparate hintereinander prüfen kann. Letzteres ist deswegen wertvoll, weil die einzelnen Tiere sich verschieden empfindlich für Scopolamin zeigten. Die Schwierigkeit bestand somit nur noch darin, gleich die richtige Dosis für das betreffende Tier zu finden, indem nur solche Versuche sichere Ergebnisse lieferten, bei welchen nach der intravenösen Injektion volle Vaguslähmung da war, welche dann nach ca. 15 Min. wieder verschwand. Das Experiment gestaltete sich demnach in folgender Weise:

Das Kaninchen erhielt 1 g Urethan subkutan; die l-Carotis wurde mit einem Hg-Manometer verbunden, die beiden Vagi freigelegt und zunächst der minimale Rollenabstand festgestellt, bei dem eine kräftige Vagussenkung auftrat, dann wurde das Präparat intravenös eingespritzt und in gleichmäßigen Zeiträumen die Vagusreizung wiederholt, bis der ursprüngliche Effekt bei gleichem Rollenabstand wieder auftrat. Versuche, bei denen der Vagus schon nach 5 Min. wieder erregbar wurde und solche, bei denen auch nach 30 Min. der Vagus nicht wieder reagierte, mußten, als in der Dosierung verfehlt, ausgeschieden werden. Die Aufstellung dieser Bedingungen hat natürlich zur Folge, daß eine ganze Reihe von Versuchen (mehr als 50%) von vornherein eliminiert werden mußten; dafür waren dann aber die Resultate der nach diesen Prinzipien durchgeführten Versuche auch vollkommen eindeutig und unter sich übeinstimmend. In Anbetracht der mitunter etwas langen Versuchsdauer muß der Vagus von Anfang an mit möglichster Schonung behandelt werden.

---

1) M. Cloëtta, Dieses Archiv, Supplementband für Schmiedeberg 1908, u. ebenda 64, 427. 1911.

2) Metzner, Dieses Archiv, Bd. 68, p. 610.

3) Vergleiche hierüber auch die soeben erschienene umfangreiche Publikation Metzner.

Blutdruckversuch I. Kaninchen 2500 g.

Zeit Uhr	Blutdrucksenkung in mm Hg	Bemerkungen
10,45	32	Normale Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
47		Injektion 0,1 mg i-Scopolamin
48	8	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
52	16	„ „ „ „ „
57	24	„ „ „ „ „
59	29	„ „ „ „ „ voller Erfolg 12 Min. nach der Injektion.
11,10		Injektion 0,1 mg l-Scopolamin
11	6	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
15	9	„ „ „ „ „
25	16	„ „ „ „ „
35	20	„ „ „ „ „
45	22	„ „ „ „ „
50	22	„ „ „ „ „
12,00	32	„ „ „ „ „ voller Erfolg 50 Min. nach der Injektion.

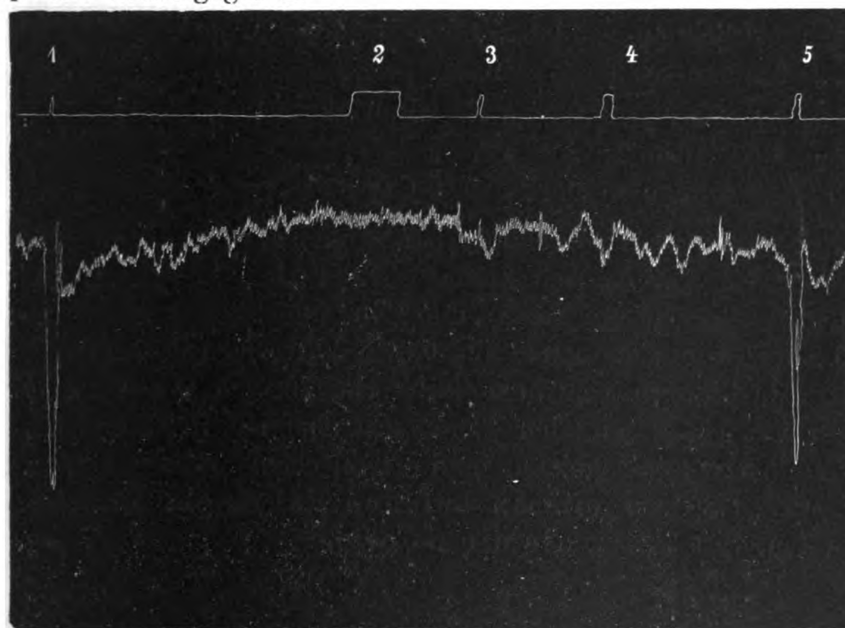
Blutdruckversuch II. Kaninchen 2250 g.

Zeit Uhr	Blutdrucksenkung in mm Hg.	Bemerkungen
5,31	30	Normale Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
40		Injektion 0,03 mg i-Scopolamin
41	8	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
45	12	„ „ „ „ „
48	29	„ „ „ „ „ voller Erfolg 8 Min. nach der Injektion
6,11		Injektion 0,01 mg l-Scopolamin
12	4	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
19	23	„ „ „ „ „
26	31	„ „ „ „ „ 8 Min. nach der Injektion fast voller, 15 Min. nach der Injektion voller Erfolg.

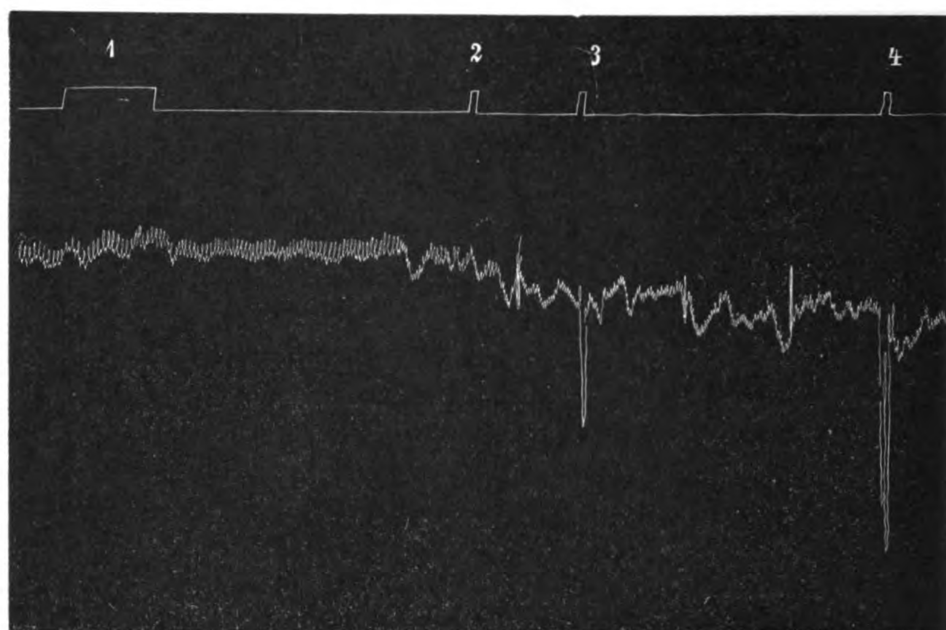
Blutdruckversuch III. Kaninchen 2400 g.

Zeit Uhr	Blutdruck-senkung in mm Hg.	Bemerkungen
10,32	76	Normale Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
34	150	Injektion 0,025 mg l-Scopolamin
35	140	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
39	136	„ „ „ „ „
44	136	„ „ „ „ „
49	85	„ „ „ „ „ voller Erfolg 15 Min. nach der Injektion.
55	137	Injektion 0,025 mg l-Scopolamin
56	135	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
11,00	131	„ „ „ „ „
05	125	„ „ „ „ „
10	117	„ „ „ „ „
15	117	„ „ „ „ „
20	90	„ „ „ „ „
25	60	„ „ „ „ „ voller Erfolg 30 Min. nach der Injektion.
33	130	Injektion 0,025 mg l-Scopolamin
34	116	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
38	91	„ „ „ „ „
41	58	„ „ „ „ „ voller Erfolg 8 Min. nach der Injektion.

In den folgenden Kurven ist ein Teil des letzten Versuches graphisch wiedergegeben.



Kurre 1.



Kurve 2.

Bei 1 in Kurve 1 wird der Vagus gereizt, normale Senkung des Blutdrucks.

Bei 2 Injektion 0,05 mg i-Scopolamin.
„ 3 Vagusreizung 1 Min. nach Injektion, kein Erfolg.
„ 4 „ 10 „ „ „ „ „
„ 5 normale Vagusreizung 15 Min. nach Injektion.

Kurve 2 schließt sich an Kurve 1 an.

Bei 1 Injektion von 0,025 mg l-Scopolamin.
„ 2 Vagusreizung 1 Min. später, kein Erfolg.
„ 3 „ 25 „ nach der Injektion, teilweiser Erfolg.
„ 4 „ 30 „ „ „ „ voller Erfolg, die Senkung ist gerade so stark wie bei 1) und 5) auf Kurve 1.

Bei der öftern Wiederholung des Vergleiches zwischen den beiden Scopolaminen ergaben sich ähnliche Resultate. Auffallend ist, wie bei den verschiedenen Tieren die Empfindlichkeit variiert. Dosen von 0,1 mg l-Scopolamin und und 0,01 mg desselben Präparates hatten bei den fast gleich schweren Tieren in Versuch I und II nahezu denselben Effekt. Bei allen Tieren tritt aber ein Unterschied in der Wirksamkeit von l-Scopolamin und racemischem Gemisch zutage, und zwar wirkt l-Scopolamin auf den Vagus des Kaninchens 3 bis 4 mal so stark als die i-Form.

Da das racemische Gemisch aus gleichen Teilen l- und d-Form gebildet ist, kommt offenbar dem noch nicht isolierten d-Scopolamin keine lähmende Wirkung auf den Vagus zu.

2. Die Haltbarkeit von Scopolaminlösungen.

Auf Grund einer chemischen Untersuchung, die an anderer Stelle[1]) veröffentlicht wird, kamen R. Willstätter und E. Hug zu dem Schlusse, daß eine wässrige Lösung von Scopolamin-hydrobromicum beim Aufbewahren in Ampullen in allen chemischen und physikalischen Eigenschaften unverändert bleibt. Es wurde vor allem festgestellt, daß keine Spaltung in tropasaures Scopolin, kein Übergang in Aposcopolamin und keine Autoracemisierung eintrat.

Aus diesem Befund ergibt sich die notwendige Schlußfolgerung, daß auch keine Änderung im physiologischen Wert der Lösung stattfinden könne beim Aufbewahren der Präparate.

Zur Kontrolle habe ich eine 200 Tage alte wässrige Lösung von l-Scopolamin ($[\alpha]_D = -26{,}0^0$) mit einer frisch bereiteten desselben Präparates verglichen und zu diesem Zwecke Blutdruckversuche an Kaninchen ausgeführt. Die Konzentration der aufbewahrten Lösung betrug 0,5 Proz.

Versuch I. Kaninchen 2550 g.

Zeit Uhr	Blutdrucksenkung in mm Hg.	Bemerkungen
10,33	36	Normale Vagusreizung bei 175 mm Rollenabstand
42		Injektion 0,05 mg l-Scopolamin frisch bereitete Lösung
43	10	Vagusreizung bei 175 mm Rollenabstand
48	10	" " " " "
51	19	" " " " "
56	20	" " " " "
11,04	35	" " " " "
20		Injektion 0,05 mg l-Scopolamin, 200 Tage alte Lösung
21	10	Vagusreizung bei 175 mm Rollenabstand
26	13	" " " " "
35	22	" " " " "
41	30	" " " " "

Bei der frisch bereiteten Lösung trat somit nach 22 Min. der volle Effekt am Vagus wieder auf, bei der 200 Tage alten Lösung nach 21 Min.

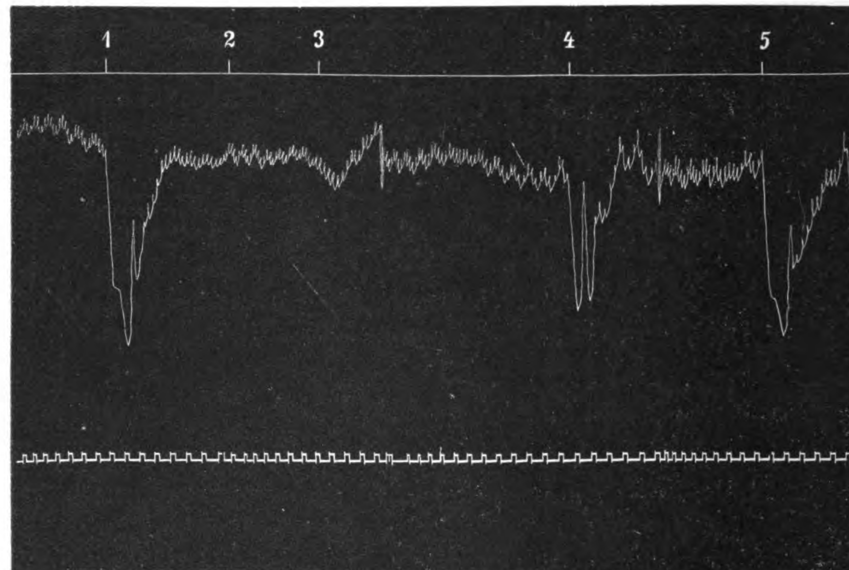
1) R. Willstätter u. E. Hug, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chem. 79, 146, (1912).

Versuch II. Kaninchen 1800 g.

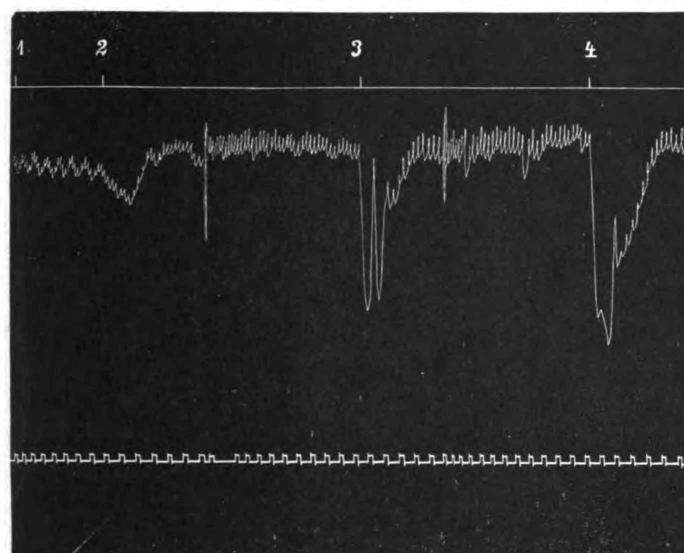
Zeit Uhr	Blutdruck-senkung in mm Hg	Bemerkungen
10,51	31	Normale Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
53	84	Injektion von 0,1 mg l-Scopolamin, frische Lösung
54	74	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
58	40	" " " " "
11,03	32	" " " " "
08	78	Injektion 0,1 mg l-Scopolamin, 200 Tage alte Lösung
07	68	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
11	41	" " " " "
16	33	" " " " "
18	82	Injektion 0,1 mg l-Scopolamin, frische Lösung
19	70	Vagusreizung bei 180 mm Rollenabstand
23	52	" " " " "
28	35	" " " " "

Bei Injektion der frisch bereiteten Lösung kehrte die volle Erregbarkeit des Vagus wieder nach je 10 Minuten, bei der 200 Tage alten Lösung nach 8—10 Min.

Die folgenden Kurven geben den Verlauf des zweiten Versuchs teilweise auch graphisch wieder.



Kurve 3.



Kurve 4.

Bei 1 in Kurve 3 normale Vagusreizung, voller Erfolg.
„ 2 Injektion 0,1 mg l-Scopolamin frisch bereiteter Lösung.
„ 3 Vagusreizung 1 Min. nach der Injektion, fast kein Erfolg.
„ 4 „ 5 „ „ „ „ teilweiser Erfolg.
„ 5 „ 10 „ „ „ „ voller Erfolg.

Ganz analog ist der Verlauf in Kurve 4.

Bei 1 Injektion 0,1 mg l-Scopolamin, 200 Tage alte Lösung.
„ 2 Vaguszeizung 1 Min. nach der Injektion, fast kein Erfolg.
„ 3 „ 5 „ „ „ „ teilweiser Erfolg.
„ 4 „ 10 „ „ „ „ voller Erfolg.

Man sieht auf diesen beiden Kurven 3 und 4 auch sehr hübsch wie fast absolut gleich, selbst in der äußeren Form, die entsprechenden Vagusreizungen 4:3 und 1:5:4 ausgefallen sind.

Die Ergebnisse der physiologischen Prüfung stimmen somit vollkommen überein mit denen der chemisch-physikalischen Analyse: Durch das Aufbewahren des l-Scopolamin ist innerhalb 200 Tagen keine Veränderung der Wirksamkeit auf den Vagus eingetreten.

Aus den obigen Versuchen mit Vagusreizungen am Kaninchen hat sich ergeben, daß bei richtiger Innehaltung der optimalen Versuchsbedingungen ein beträchtlicher und konstanter Unterschied zwischen l- und racemischem Scopolamin besteht, indem das l-Scopolamin 3 bis 4 mal stärker wirksam sich erwies als das optisch inaktive Präparat. Um aber nicht auf den Vagus und das Kaninchen allein bei der

Entscheidung abzustellen, wurden auch noch Versuche mit den verschiedenen Präparaten auf den Oculomotorius bei Kaninchen und Katzen ausgeführt.

Die Voraussetzung der quantitativen Prüfung der betreffenden Substanz am Oculomotorius ist die Möglichkeit einer genauen Dosierung, d. h. die Garantie für die Resorption eines bestimmten Quantums der Substanz in die Vorderkammer. Ich versuchte zuerst dieses Ziel zu erreichen durch Injektion von 1/40 ccm der betreffenden Lösung unter die Konjunktiva. Es stellte sich aber bald heraus, daß ein Teil des Giftes auf diesem Wege der allgemeinen Resorption anheimfiel. Ich kehrte deshalb zur alten klinischen Methode der Instillation in den Konjunktivalsack zurück, wobei ich, um ein Abfließen nach außen zu vermeiden, genügend kleine Tropfen von konstanter Größe verwendete. Solche Tropfen, die ziemlich genau 1/120 ccm betrugen, wurden erhalten aus einer eigens konstruierten kleinen Spritze.

Die Wirkung des eingebrachten Scopolamins am Kaninchenauge wure bei konstanter Beleuchtung mit dem Pupillenmesser nach Haab verfolgt.

Versuche an Kaninchen.

Angewandte Menge l-Scopolamin	Angewandte Menge i-Scopolamin	Pupillenweite				
		Normal	nach 1/4 bis 1/2 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.	nach 72 Std.
	0,008 mg	8,5	9,5	9,5	9	8,5
0,004 mg		8,5	9,5	9	9	8
	0,008 mg	9,5	10,5	10,5	9,5	9,5
· 0,004 mg		9,5	10	10,5	10	9
	0,002 mg	7,5	9,5	9,5	9	7,5
0,001 mg		8	10,5	10	8,5	8,5
	0,002 mg	7	9,5	9	8,5	7
0,001 mg		7	9,5	9,5	8	7
	0,002 mg	8	9,5	9,5	9	8
0,001 mg		8	9,5	9	8,5	8

Versuche an Katzen.

Die Veränderungen am Katzenauge sind viel leichter wahrzunehmen als diejenigen bei Kaninchen; dagegen ist es schwerer, die Pupille bei konstanter Beleuchtung zu messen. Ein Vergleich bei diffusem Tageslicht und direkter Sonne gibt indessen ein hinreichend

	Dosis	Pupillen nach ¼—½ Std.	nach 3 Std.	nach 24 Std.	nach 48 Std.	nach 72 Std.
1. Katze linkes Auge	0,004 mg l-Scopolamin	Beide fast maximal weit starke Akkommodalähtionsmung	Vollständige Mydriasis und Akkommodationslähmung	Geringere Mydriasis, fast normaler Reflex	Fast normal	Beide normal
rechtes Auge	0,008 mg i-Scopolamin			Eine Spur größer als l. sonst gleich	Noch etwas größer als l.	
2. Katze linkes Auge	0,00004 mg l-Scopolamin	Keine merkliche Einwirkung	SchwacheMydriasis wenig Akkommodationslähmung, fast genau gleich, etwas größer als links	Normal		
rechtes Auge	0,00008 mg i-Scopolamin					
3. Katze linkes Auge	0,004 mg l-Scopolamin	Beide starke Mydriasis u. starke Akkommodationslähmung	Maximale Mydriasis, fast vollständige Akkommodationslähmung	Geringe Mydriasis fast normal Akkommadation	Fast normal	Normal
rechtes Auge	0,008 mg i-Scopolamin					
1. Katze linkes Auge	0,00004 mg l-Scopolamin, alte Lösung	Beide normal	Beide geringe Mydriasis	Beide normal		
rechtes Auge	0,00004 mg l-Scopolamin, frische Lösung					
2. Katze linkes Auge	0,004 mg l-Scopolamin alte Lösung	Beide fast maximale Mydriasis starke Akkommodationslähmung	Beide maximale Mydriasis und Akkomodationslähmung	Beide ziemlich starke Mydriasis erhebliche Akkommodationslähmung	Fast normal	Normal
rechtes Auge	0,004 mg l-Scopolamin frische Lösung					

genaues Bild über die Wirkungsweise eines Präparates. In einem Vorversuche wurde festgestellt, daß beim Einträufeln des Scopolamins in das eine Auge das andere nicht beeinflußt wird.

Am Katzenauge wurden auch eine 200 Tage alte und eine frisch bereitete Lösung von l-Scopolamin miteinander verglichen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß l-Scopolamin auf den Oculomotorius nahezu doppelt so stark wirkt, wie i-Scopolamin. Die Unterschiede in der Wirkung sind demnach geringer als auf den Vagus. Es war von vornherein zu erwarten, daß die beiden Methoden quantitative Differenzen ergeben könnten, weil im ersteren Fall noch die scopolaminspaltende Kraft des Blutes mit in Betracht kommt. Es ist auch möglich, daß der Vagus empfindlicher ist, und daß dieses Verhältnis nur nicht deutlich erfaßt werden kann, wegen der ganz ungleichen Konzentrationen des Giftes gegenüber den beiden Nervenendigungen.

Wie nach den Versuchen am Vagus zu erwarten war, haben frisch bereitete und in Ampullen lange aufbewahrte Scopolaminlösungen auch auf das Auge ein- und denselben Wirkungswert ergeben. Auch mit dieser Methode konnte keine nennenswerte Abnahme der Wirksamkeit bei alten Lösungen nachgewiesen werden.

Der Befund, dass l- und i-Scopolamin bedeutende Unterschiede in der Wirksamkeit besonders am Vagus zeigen, zwingt zu der Forderung, nur noch Präparate mit stets gleicher Drehung in den Handel zu bringen. Unterschiede von 300 bis 400 Proz. im Wirkungswert dürfen bei einem Medikament wie Scopolamin nicht außer Acht gelassen werden. Welche von den beiden Formen zur steten Anwendung kommen soll, wird wohl am besten auf Grund einer allgemeinen Verständigung entschieden werden.

Zusammenfassung.

l-Scopolamin wirkt auf den Vagus 3 bis 4 mal, auf den Oculomotorius fast 2 mal so stark wie i-Scopolamin.

Eine wässrige Lösung von l-Scopolamin verliert beim Aufbewahren in Ampullen nicht an Wirkungswert.

Es ist nötig, eine Verständigung darüber zu treffen, welches von den beiden Präparaten in Zukunft allein therapeutische Verwendung finden soll.

V.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium von Professor L. Lewin in Berlin.

Blepharida evanida, ein neuer Pfeilgiftkäfer.

Von

L. Lewin.

(Mit 1 Tafel.)

Die erste Kunde von einem giftigen Insekt, das Buschmänner und Hottentotten zu ihren Pfeilgiften mischen sollten, reicht über hundert Jahre zurück. Im Jahre 1789 wurde, freilich nur vom Hörensagen, berichtet, daß Hottentotten „eine Art Raupe, die auf einer rußartigen Pflanze lebe“, zugleich mit dem Safte einer Euphorbie auf die Pfeile bringen. Auch später noch, bis in die Neuzeit hinein wurde das verwendete Tier als eine Raupe bezeichnet. Im Jahre 1864 wurde festgestellt, daß das Tier, das die Namen „N'gwa, K'aa, Gai“ trägt, ein Käfer sei. Sowohl dieser als auch besonders seine Larve, die sich in ovalen braunen Cocons fände, würden zum Pfeilvergiften gebraucht. Die Buschleute faßten die Larve zwischen Daumen und Zeigefinger und quetschten den hellen Leibessaft auf die knöcherne Pfeilspitze

Ich habe, als mir im Jahre 1894 der Käfer mit seinen Larven und Cocons zuging, seine Bestimmung veranlaßt. Es handelte sich um die kurz vorher beschriebene Diamphidia simplex Péringuey. Die Untersuchung zeigte bald, daß in ihm eine Eiweißsubstanz als Träger der Giftwirkungen angesprochen werden müßte. Der Giftwirkung geht meist ein mehrstündiges Inkubationsstadium voran.

Dieser Giftkäfer steht jetzt nicht mehr in seiner Verwendung vereinzelt da. Vor längerer Zeit erhielt ich von meinem Freunde Georg Schweinfurth einige Käfer mit ihren Larven und Cocons die, nach einer beigelegten Notiz von Volkmann, von den Kung-Buschmännern in der nordwestlichen Kalahari ebenfalls als Pfeilgift Verwendung finden sollten. Auch in das Museum für Naturkunde ist neuerdings dieser Käfer und seine in Alkohol konservierten Larven

gelangt. Auch sie stammen von den Kung-Buschmännern, denen sie zum Vergiften der Pfeile dienen sollen. Herr Professor Kolbe überließ mir einiges von dem Material für die Untersuchung. Schon auf den ersten Blick konnte man erkennen, daß dieser Käfer — eine Chrysomelide — nicht mit der genannten Diamphidia übereinstimmen könne. Er wurde von Herrn J. Weise als Blepharida evanida festgestellt. Baly [1]), der ihn Podontia evanida nannte, gab von ihm nur eine kurze lateinische Bestimmung. Weise hat auf meinen Wunsch wegen des naturwissenschaftlichen und allgemeinen Interesses das ein neues giftiges Tier erwecken muß, zum ersten Male die folgende exakte und erschöpfende Beschreibung des Tieres und eines ihm nahestehenden in der Größe abweichenden, der Blepharidella Lewini, gegeben. Ich lasse seine eigene Mitteilung hier folgen:

Blepharida evanida.

„Oblongo-ovalis, convexiuscula, ferruginea, prothorace elytrisque sordide flavis, his puncto humerali nigro striato-punctatis, apice punctato-striatis, punctis brunneis; prothorace obsolete ferrugineo-maculato parce subtilissimeque punctulato, fere laevi stria curvata apicali evidenter punctata utrinque impresso. Long. 7 mm. D. Südwest Africa: Damara Land. Nordwestl. Kalahari.“

Der Körper ist länglich-oval und nur mäßig gewölbt, rostrot, Thorax und Flügeldecken verschossen gelb, ersterer mit 3—5 verloschenen roströtlich gefärbten Makeln, letzere in Reihen braun punktiert. Von den Thoraxmakeln liegen zwei vor der Mitte dicht neben der Mittellinie (öfter fehlend) und drei hinter der Mitte, eine davon in der grubig vertieften Mittellinie, klein, strichförmig, und eine jederseits davon hinter dem bogenförmigen Punktstreifen, groß, gerundet. Außerdem sind ein Schulterpunkt und einige sehr kleine Flecke auf dem Seitenrande der Flügeldecken schwärzlich gefärbt.

Die Stirn ist zart gewirkt, dicht und äußerst fein punktuliert, mit zwei breiten und tiefen Furchen, welche etwas über dem Munde beginnen, vor dem Oberrande der Augen endigen und drei Längsstreifen begrenzen. Von diesen sind die äußeren dicht punktiert, der mittlere ist bedeutend breiter, sehr sparsam punktiert, nur oben, am Ende der Längsfurchen treten die Punkte der Seitenstreifen bis in die Nähe der Mittellinie hinauf. Thorax doppelt so breit als lang, die Seiten hinter der Mitte fast parallel, davor in starker Rundung konvergierend mit

1) Baly, Ann. and Magaz. Natur. History. (3) XVI, 1865 p. 403.

großen, stumpfen, heraustretenden Vorderecken, in deren Mitte oberseits die Tastborste befestigt ist. Die Hinterecken sind stumpfwinklig, die Scheibe erscheint glatt, ist aber unter stärkerer Vergrößerung ähnlich wie der Kopf gewirkt, punktuliert und noch mit einigen stärkeren Pünktchen bestreut. Vom Vorderrande aus läuft jederseits ein vertiefter Punktstreifen nach oben, der sich vor der Mitte nach außen krümmt. Die Mittellinie ist vorn undeutlich vertieft und endet hinten in einer Grube vor dem Schildchen. Dieses ist glatt. Flügeldecken an der Basis so breit wie der Thorax, hierauf leicht erweitert, dann parallel, hinten verengt und zuletzt gemeinschaftlich schmal abgerundet, auf der Scheibe mit 10½ Punktreihen, die wenig tiefer als die ebenen, glatten Zwischenstreifen liegen und aus braunen Punkten zusammengesetzt sind. Die Punkte berühren sich nicht. Erst weit hinter der Mitte werden die Reihen rinnenförmig und haben leicht gewölbte Zwischenstreifen.

Die Larve ist 6—7 mm, im Leben wenigstens 9 mm lang, weißlich-gelb gefärbt, mit bräunlicher Beimischung, glatt, mäßig glänzend, Kopf, Mundteile und Beine schwarz, ähnlich auch der Prothoraxring oberseits mit Ausnahme eines hellen Randsaumes. Der Körper ist lang elliptisch, hinten breiter als vorn, erweitert sich vom ungefähr 2 mm breiten Prothorax aus allmählich bis zum fünften oder sechsten Bauchringe auf etwas mehr als 3 mm Breite und ist dahinter schnell gerundet — verengt. Kopf glatt, die Stirn zwischen den Ocellen mit einem weiten, außen stärker vertieften Quereindrucke, der sich als Mittelfurche bis auf den Scheitel verlängert. Letzterer erscheint daher als aus zwei großen, schwachen Beulen zusammengesetzt. Der Clypeus ist vorn grade abgeschnitten und die ziemlich große Oberlippe hat in der Mitte einen kleinen, winkeligen Ausschnitt. Mandibeln nach der Spitze kaum verengt und hier in drei kurze, abgerundete Zähne endigend. Maxillartaster groß, konisch, viergliederig, Lippentaster viel kleiner, ebenfalls konisch, dreigliederig. Fühler kürzer als die Maxillartaster, dreigliederig. Das erste Glied is groß, ringförmig, das zweite dünner, zylindrisch, das dritte bildet eine äußerst kurze, stumpfe Spitze. Hinter jedem Fühler liegt eine Ocelle Der Prothorax ist wenig breiter wie der Kopf, quer-viereckig, sein schwarzer Teil auf der Oberseite chitinös, jederseits grubenförmig vertieft. Die beiden folgenden Thoraxringe ähneln den Bauchringen. Jeder Ring besteht aus einem breiteren gewölbten Querstreifen, der vorn und hinten zu einer Querfurche abfällt, und aus einem feinen Querstreifen am Hinterrande. Der breite Querstreifen der sieben ersten Bauchringe geht außen in zwei nebeneinander liegende hohe Tuberkel

über. Der achte Ring hat nur eine Querfurche, der neunte ist sehr klein, quer, einfach, in der Mitte des Hinterrandes ausgebuchtet. Die Stigmen liegen normal, das erste Paar auf dem Mesothorax, die acht folgenden auf den acht ersten Bauchringen. Beine ziemlich lang und kräftig, die Schiene fast so lang als der Schenkel, aber viel schlanker; das Tarsenglied besteht aus einem zahnförmigen schwarzen Basalteile, aus dem die feine Klaue entspringt.

Es liegt die Wahrscheinlichkeit vor, daß noch eine weitere, der Blepharida nahestehende Käfergattung, nämlich die Blepharidella, Giftwirkungen besitzt. Eine ihrer Spezies, über die voraussichtlich später mehr zu sagen sein wird, ist von Weise folgendermaßen charakterisiert worden:

Blepharidella Lewini. Weise.

„Diese neue auffällige Art aus Deutsch-Südwestafrika ist nach dem von Staudinger übermittelten Material bestimmt und nach Professor Lewin benannt worden."

„Oblongo-ovalis, convexiuscula, obscure ferruginea, prothorace elytrisque flavescentibus, his punctato substriatis, punctis brunneis, interstitio ultimo piceo-tesselato; prothorace obsolete piceo maculato, parce punctulato, stria angulata apicali evidenter punctata striolaque basali profunda utrinque impresso. Long 4.5 mm. Windhuk."

Etwas schlanker gebaut als Eutheca parvula Weise, aus dem Kleinen Nama-Lande. Die Reihen der Flügeldecken sehr dicht punktiert, so daß sie wie in braunen Streifen stehen, wodurch die Flügeldecken braun und gelb liniiert aussehen. Klauen mit zackenförmigen Anhängsel.

* * *

Die Gruppe der Blephariden war bisher nicht als Giftträger bekannt. Es ist möglich, daß die hier abgehandelte Blepharida evanida einen der zwei weiteren Giftkäfer darstellt, die, einer neuen Nachricht zufolge, außer der Diamphidia, von Buschmännern im Norden des deutschen Schutzgebiets verwendet werden. Davon sollte der eine bei Osondema, der andere bei Persip, östlich von Gibeon vorkommen. Ein toxikologisches Durchforschen der Coleopteren überhaupt dürfte noch manche andere neue und interessante tiertoxische Tatsache zu Tage fördern.

Mir stand für Versuche eine kleine Menge der Blepharida selbst und ihrer trocknen Larven, sowie etwas mehr von den in Spiritus konservierten zur Verfügung.

Der Alkohol, der über den frisch in ihn geworfenen Larven sich befunden hatte, war durch Chlorophyll tief grün gefärbt. Spektroskopisch ließen sich seine typischen Absorptionsstreifen erkennen. Das Chlorophyll stammt aus dem Blattfutter her, das die Tiere aufgenommen hatten.

Um das Gift in Lösung zu bekommen, wurden die trocknen Larven mit Wasser übergossen und Glas und Glasinhalt steril gehalten Von Zeit zu Zeit wurde umgeschüttelt. Nach sechs Tagen erschienen die Larven gequollen. Die überstehende Flüssigkeit hatte sich anfangs gelblich gefärbt und wurde zuletzt dunkelbräunlich. Die Extraktion wurde mehrmals wiederholt, bis an Wasser von 40 Grad nichts Lösbares mehr abgegeben wurde.

Die Lösung gab beim Aufkochen für kurze Zeit den charakteristischen frischen Erdgeruch. Sie trübte sich dabei stark und ließ auf Zusatz von Salpetersäure Flocken ausfallen, die in einem Überschuß der Säure sich nicht lösten. Auch die anderen üblichen Eiweißreaktionen gab sie, und mit Ammonsulfat im Überschuß verrieben fiel Eiweiß aus. Das Filtrat war eiweißfrei. Spezielle Albumosereaktionen waren damit nicht erhältlich. So war z. B. die Biuretreaktion, die ich seinerzeit mit in gleicher Weise hergestellten Auszügen der Diamphidia simplex stark bekam, hier kaum angedeutet.

Auch die wässrigen Auszüge der in Alkohol aufbewahrt gewesenen Larven lieferten diese Reaktion nicht. Dagegen löste sich der mit Salpetersäure erzielte Eiweißniederschlag in der Wärme und fiel in der Kälte wieder aus.

Das leicht opaleszierende, im Gegensatz zu dem Larvenauszug fast farblose und so sich haltende, kaltgewonnene wässrige Macerat des Käfers selbst war albumosefrei.

Versuche.

Zur Verwendung kam hauptsächlich das wässrige Extrakt der Larven, von denen sich nach Analogie mit der Diamphidia annehmen ließ, daß sie reichlicher und vielleicht auch wirkungskräftigeres Gift enthielten als der entwickelte Käfer.

22. November 1911. Morgens. Einem Kaninchen werden drei Pravazsche Spritzen des wässrigen sechstägigen Auszuges aus neun Larven auf 15 g Wasser, subkutan beigebracht. Etwa zwei Stunden nach der Injektion hockt das Tier unbeweglich. An diesem Tage wird das Futter nicht berührt.

23. November. Das Tier sitzt mit halbgeschlossenen Augen im Käfig. Es hat noch kein Futter aufgenommen.

24. November. Der Zustand hat sich nicht geändert. Erneute Injektion von einer Pravazschen Spritze voll des Giftes. Am Abend wird das Tier auf der Seite liegend völlig unbeweglich aber nicht reflexlos gefunden und stirbt um 10 Uhr.

Sektion. Im Magen reichlich Futter. An der Darmschleimhaut erkennt man verstreut zirkumskripte Rötungen und einzelne Ecchymosen. Die Nieren erscheinen vergrößert, auf dem Schnitt dunkelblaurot, die Epithelien geschwollen, und in vielen Harnkanälchen finden sich allerlei Detritus, aber keine Blutkörperchen. Die Blase enthält nur wenige Tropfen eines trüben, leicht eiweißhaltigen Urins. An der Injektionsstelle des Giftes fand sich im Unterhautgewebe eine mäßige diffuse Entzündung.

Wiederholt sah ich nach Beibringung des wässrigen Larvenauszuges Wiederherstellung eintreten. Solche Tiere verhielten sich noch etwa drei Stunden nach der subkutanen Einführung des Giftes bis auf eine beschleunigte und oft stoßweise, aber nicht dyspnoetische Atmung scheinbar normal. Alsdann stellte sich bei normaler Haltung ein somnolenter Zustand für etwa 1½ Tage ein. Unbeweglich hockten die Tiere mit halbgeschlossenen Augen an der gleichen Stelle, ohne Nahrung aufzunehmen. Erst nach zwei bis drei Tagen, während deren häufige ungeformte Kotmassen entleert worden waren, begannen sie wieder zu fressen und erholten sich dann völlig.

Freilich schließt eine solche Wiederherstellung nicht aus, daß sich an der Injektionsstelle Veränderungen herausbilden. So fand ich bei einem Kaninchen, das scheinbar wieder ganz normal gewesen war und bei dem durch Befühlen weder Verdickung noch Abszeß wahrnehmbar waren, nach der Tödtung am 8. Tage nach der Einspritzung im Unterhautgewebe eine etwa 4 cm lange und 1½ cm breite Lage dicken, zähen, grünen Eiters.

Das geschilderte allgemeine Verhalten der Kaninchen nach der Giftbeibringung kommt auch bei Tauben zum Ausdruck. Bald nach der Einspritzung des Giftes werden individuell sehr unruhige Tiere mit lebhaftem Bewegungsdrang ruhig. Die Haltung bleibt anfangs noch die gewöhnliche. Bald aber hört die sonst stetige Beweglichkeit auf und das ganze Gebahren ändert sich. Etwas aufgeplustert stehen die Tiere völlig ruhig an der gleichen Stelle in leicht hockender Stellung. Sie berühren das Futter nicht mehr. Die Membrana nictitans bewegt sich unaufhörlich. Nach 1—2 Stunden macht das Verhalten den Eindruck einer Somnolenz. Zeitweilig werden die Augen ganz geschlossen gehalten oder so, daß man sie nur noch durch einen schmalen Schlitz erkennt. Von Zeit zu Zeit wird der Kopf ein wenig vorgestreckt, als sicheres Zeichen einer bestehenden Nausea. Nach 2—3 Stunden erfolgen häufiges Erbrechen und dann flüssige, grasgrüne Darmentleerungen. Die Tiere hocken

dann ganz hin und geben bei genügenden Dosen nach 8—12 Stunden unter Atmungsstörungen bei lähmungsartiger Schwäche zugrunde.

In den Eingeweiden findet man stellenweis eine entzündliche Rötung. Blutungen fehlten. Nur in einem einzigen Versuche an einem Kaninchen, das 10 Gramm eines braunen, fünftägigen, sterilen Macerates aus 12 Larven mit 15 Gramm Wasser erhalten hatte, erschienen solche schon während des Lebens. Eine halbe Stunde nach der Injektion hockte das Tier zusammen und hatte reichliche Darmentleerungen. An dem Tage der Giftbeibringung wie am nächstfolgenden saß es unbeweglich mit halbgeschlossenen Augen wie somnolent da. Beim Anstoßen zitterte es leicht. Die Atmung hatte den bereits angeführten eigentümlichen Typus. Allmählich entwickelte sich eine Körperschwäche bis zur Haltungslosigkeit. Umgelegt konnte das Tier sich nicht wieder aufrichten. Der spontan entleerte Harn enthielt Oxyhämoglobin neben Methämoglobin. Nach 26 Stunden erfolgte der Tod. Die Reflexerregbarkeit war in keinem Stadium der Vergiftung gemindert. Der unmittelbar nach dem Tode aus der Blase entnommene Harn enthielt spektroskopisch, wie der vorher entleerte, sehr reichliche Mengen von Methämoglobin. Der Methämoglobinstreifen deckte den Raum zwischen den Wellenlängen 620 und 644 und hatte das Maximum der Absorptionsstreifen bei

$$\lambda = 624\ \mu\mu$$

Schwefelammonium ließ ihn sofort verschwinden.

Das Herzblut war völlig frei von diesem Blutfarbstoffderivat. Dagegen fand es sich in der wässrigen Verreibung der in gleicher Weise wie in dem bereits angeführten Versuche entzündlich veränderten Niere vor. Der Schluß ist hiernach gerechtfertigt, daß die entzündeten Nieren bezw. gewisse Zerfallsprodukte, die sich bei dem Entzündungsprozeß gebildet haben, zu dem Entstehen des Methämoglobins die Veranlassung gaben.

An den zwei Injektionsstellen des Giftes bestand im Unterhautgewebe eine nur mäßige aber ziemlich diffuse Entzündung.

Ich vermag keinen Grund dafür anzugeben, weshalb in den übrigen Versuchen solche reichlichen Blutungen nicht eintraten.

Der Käfer selbst wirkt toxisch wie seine Larve. Bezüglich der Stärke der Wirkung scheinen, soweit ich aus zwei Versuchen schließen kann, beträchtliche Unterschiede zu bestehen. Jedesmal kam ein sorgfältig mit Wasser von 40 °C hergestelltes Macerat aus 9 Blephariden zur Verwendung. Nach einer Stunde erfolgte eine reichliche Ausstoßung von Kot. Das Tier legte sich, wahrscheinlich

wegen Leibschmerzen, zeitweilig platt auf den Bauch. Im Laufe des Tages wiederholten sich die Entleerungen auch weicher Massen. Der somnolente Zustand mit halbgeschlossenen Augen und die Unbeweglichkeit stimmte mit den nach der Vergiftung mit Larven beobachteten Symptomen überein. Die Wiederherstellung erfolgte aber schon nach etwa 8 Stunden.

Erst wenn man genügende Mengen möglichst frischer Larven und Käfer einer eingehenden chemischen Untersuchung wird unterwerfen können, wird ein völlig sicherer Schluß auf die Natur des in ihnen wirkenden Giftes möglich sein. Wahrscheinlich aber wird das Ergebnis nicht anders ausfallen, als es in den vorstehenden Mitteilungen zum Ausdruck kam, nämlich, daß es sich um giftiges Eiweiß handelt, das durch die Lebenstätigkeit des Tieres naturgemäß in ihm gebildet wird. Es ist wohl möglich, vielleicht sogar wahrscheinlich, daß es sich hier wie bei manchen anderen Tiergiften, z. B. dem Schlangen- und Arachnoidengift, nicht um ein einziges, sondern um mehrere Eiweißgifte handelt, von denen eines örtlich gewebsreizende und ein anderes Allgemeinsymptome veranlaßt.

Schon an sich ist die Tatsache der Giftigkeit dieses Tieres wichtig, besonders aber deswegen, weil sie einen weiteren Beleg dafür liefert, daß in belebten Wesen aus dem Körperbestande mit Proteinnatur Gift entstehen kann. Es ist jetzt müßig, Vermutungen darüber zu äußern, wo in dem Tierkörper das Gift sitzt — ob es sich, wie dies von Ascaris megalocephala neuerdings angenommen wird, „perienterisch", oder sonst wo in den Körpersäften findet. Nur Feststellungen am lebenden Tiere werden hier den Ergebnissen eine gewisse Wahrscheinlichkeitsgröße beimessen lassen.

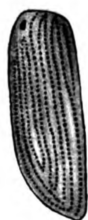
Erklärung zu Tafel 1.

Vergrößerung der Blepharida 3 : 1.

1. Der Käfer Blepharida evanida von oben gesehen.
2. Die vergrößerte Flügeldecke.
3. Der Käfer von unten gesehen.
4. Die Larve von unten und oben gesehen.
5. Blepharidella Lewini. Vergrößerungen $2^1/_2$: 1.

Druck von J. B. Hirschfeld, Leipzig.







1. 2. 3.







4. 5.

Lewin.

Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig.

Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.

VI.

Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie der Universität Lemberg.

(Direktor: Prof. Dr. L. Popielski.)

Über die Grunderscheinungen des anaphylaktischen Shoks.

Von

Professor Dr. Georg Modrakowski.

Die Erforschung der Anaphylaxie steht gegenwärtig wegen ihrer theoretischen und klinischen Bedeutung im Mittelpunkt des Interesses. Die verschiedensten medizinischen Wissenszweige sind an anphylaktischen Problemen beteiligt. Serologen, Physiologen und Kliniker arbeiten unablässig auf diesem Gebiete, und das erworbene Tatsachenmaterial wird immer größer und verwickelter; die Einreihung der zahlreichen Forschungsresultate unter einheitliche Gesichtspunkte anscheinend immer schwieriger; doch hoffe ich, im folgenden zeigen zu können, daß dem sogenannten anaphylaktischen Shok in seinen verschiedenen Erscheinungen gewisse einheitliche Momente zugrunde liegen.

Als anaphylaktischer Shok wird bekanntlich eine Reihe von Symptomen bezeichnet, die bei vorher mit einem fremden Serum oder einer anderen eiweißhaltigen Substanz sensibilisierten Tieren nach Ablauf einer gewissen Zwischenzeit bei der Reinjektion der gleichen Substanz auftreten.

Diese Erscheinungen sind Blutdrucksenkung, zuerst festgestellt am Kaninchen von Arthus [1]), am Hunde von Biedl und Kraus [2]), am Meerschweinchen von denselben Autoren, Aufhebung der Blutgerinnungsfähigkeit, Leukopenie (Biedl und Kraus, Arthus [3]) und

---

1) M. Arthus. La séro-anaphylaxie du lapin. Arch. internat. de Physiologie 1909. Vol. VII. Fasc. IV.

2) Biedl und Kraus. Exp. Studien über Anaphylaxie. Wiener Klin. Woch. 1908 und 1909. Peptonwirkung auf Meerschweinchen. Zentralbl. f. Phys. XXIV, S. 258—281. 1910.

3) Arthus. La séro-anaphylaxie du Chien. C. R. de l'Acadèmie des Sc. 13 N. 1909.

andere), Krämpfe der Tiere, Lungenblähung nur beim Meerschweinchen (Auer und Levis [1]), Temperaturabfall bei denselben Tieren (Pfeiffer und Mita [2]), und in letzter Zeit vermehrte Lymphabsonderung (Calvary [3]) an Hunden).

Offenbar sind diese verschiedenen Symptome nicht alle einander gleichwertig. Es erhebt sich daher die wichtige Frage, welche von ihnen sind wesentlich, welche dagegen nur den Haupterscheinungen untergeordnet, respektive erst mittelbar durch diese hervorgerufen und nicht als essentielle Symptome des anaphylaktischen Shoks aufzufassen?

Diese Frage ist von prinzipieller Bedeutung, da zahlreiche Untersucher die Gepflogenheit angenommen haben, auf Grund des einen oder andern hervorstechenden Symptomes z. B. des Temperaturabfalles bei Meerschweinchen, des Auftretens von Krämpfen und des sonstigen äußeren Verhaltens der Tiere den anaphylaktischen Shok für erwiesen zu halten.

Manche Physiologen wiederum nehmen einzelne chemisch und physiologisch wohl charakterisierte Substanzen als Erreger des anaphylaktischen Shoks nur auf Grund dessen an, daß diese Substanzen ausschießlich die eine oder andere auffallende Erscheinung des anaphylaktischen Shoks bewirken.

So vermuten Berger, Dale und Laidlaw [4]) Beziehungen des von ihnen untersuchten β-Iminazolylaethylamins zur Anaphylaxie, weil dieser Körper bei Hunden Blutdrucksenkung und bei Meerschweinchen Lungenblähung und Temperaturabfall bewirkt.

Schittenhelm und Weichardt [5]) erkennen außerdem dem Klupein und Kaseinokrynin eine wichtige Rolle bei der Anaphylaxie zu, da diese Körper beim Meerschweinchen sowohl Temperaturabfall

1) Auer und Levis. Journ. of the Americ. Medic. Association. Vol. 53. 1909. p. 459.

2) H. Pfeiffer und Mita. Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1910. IV. S. 410.

3) Calvary. Anaphylaxie und Lymphbildung. Münch. med. Wochschr. 1911. S. 670.

4) Dale und Laidlaw. The physiol. Action of β-Iminazolylethylamine. Jour. of Phys. 1910. Vol. XLI. p. 318.

Berger und Dale. β-Iminazolylethylamine a depressor constituent of Intestinal Mucosa.

Dale und Laidlaw. Further Observations on the action of B-Imin. Journ. of Phys. 1911. Vol. XLIII. p. 182.

5) Schittenhelm und Weichardt. Über die Rolle der Überempfindlichkeit bei der Infektion und Immunität. Münch. med. Wochenschr. 6. Januar 1912. S. 67.

und Lungenblähung, sowie verminderte Blutgerinnung bewirken, ein Symptomenbild, das in der Tat zur Charakterisierung des anaphylaktischen Shoks ausreichen dürfte.

Nach M. Heyde[1]) steht das Methylguanidin mit Wahrscheinlichkeit in Beziehung zum anaphylaktischen Shok, da es Temperatursturz Lungenstarre und mangelnde Gerinnbarkeit des Blutes bedingt.

Die Arbeiten von Schittenhelm und Weichardt, sowie von Heyde haben den Charakter von vorläufigen Mitteilungen, die von diesen Autoren angeführten Substanzen standen mir leider nicht zur Verfügung, so daß ich zunächst davon absehen mußte, auf ihre interessanten Angaben näher einzugehen. Es dürften auch vorerst die ausführlichen Arbeiten der erwähnten Forscher abzuwarten sein.

Dagegen konnte ich in der vorliegenden Arbeit die Wirkung des β-Iminazolylaethylamins schon in den Bereich der Untersuchung ziehen. — Diese Substanz wurde mir von der Firma Hoffmann, La Roche u. Co. in liberalster Weise zur Verfügung gestellt, wofür ich ihr auch an dieser Stelle verbindlichsten Dank ausspreche. Ehe man begann, bestimmte chemisch reine Körper für die Anaphylaxie verantwortlich zu machen, fiel bereits einzelnen Untersuchern die Ähnlichkeit zwischen dem anaphylaktischen Shok und der sogenannten Peptonwirkung auf.

Popielski[2]) kam auf Grund eingehender Studien über die Wirkung der verschiedensten Organextrakte und Pepton Witte zu der Feststellung, daß ihnen allen eine einheitliche Substanz, die er Vasodilatin nannte, zugrunde liegt.

Von Popielskis Angaben ausgehend, führten Biedl und Kraus[3]) eine vergleichende Untersuchung des anaphylaktischen Shoks und der Wirkung von Pepton Witte durch, auf Grund deren sie ersteren als durch Vasodilatin bewirkt[4]) anerkannten. Später behaupteten sie, gestützt auf die Arbeiten von Barger, Dale und Laidlaw und

1) Zentrlbl. f. Phys. 1911. Nr. 12. S. 441.

M. Heyde. Über den Verbrennungstod nnd seine Beziehungen zum anaphylaktischen Shok.

2) Popielski. Über die physiologische Wirkung von Extrakten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanales usw. Pflügers Archiv. 1909. Bd. 128. S. 191.

Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptons Witte. Pflügers Archiv 1909. Bd. 126. S. 483.

3) L. c.

4) Biedl und Kraus. Über Anaphylayie. 5. Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Dresden 1911. Referat Zentralbl. f. Bakteriologie Beilage zu Abteilg. 1. Bd. 50. S. 42.

eigene Nachprüfungen, daß β-Imidazolylaethylamin „sowohl bei Meerschweinchen als auch bei Hunden physiologisch und anatomisch alle Erscheinungen der Anaphylaxie hervorruft".

Demgegenüber ist schon hier hervorzuheben, daß von anaphylaktischen Symptonen nach β-Imidazolzlaethylamin nur Blutdrucksenkung am Hunde und Lungenstarre sowie Temperaturabfall am Meerschweinchen sicher festgestellt sind. Ob das für die Behauptung-dieser Körper sei das eigentliche bei der Anaphylaxie wirksame Agens, genügt, werden die folgenden Untersuchungen beleuchten.

Popielski hat als die drei Grundwirkungen seines Vasodilatins: Blutdrucksenkung, Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit und Drüsensekretion angegeben. Die zu Beginn der Vasodilatinwirkung einsetzende Unruhe und Exzitation des Tieres, die folgende Depression, Krampfbewegungen, Abgang von Kot und Urin sind nach diesem Forscher sekundäre, durch die Erniedrigung des Blutdruckes hervorgerufene Erscheinungen, eine Anschauung, die Biedl und Kraus auch für den anaphylaktischen Shok übernommen haben. Es ist klar, daß diese angeführten Folgeerscheinungen der Blutdrucksenkung, sobald diese hochgradig genug ist, immer hervortreten müssen, gleich gültig, ob die Drucksenkung durch Vasodilatin oder irgend eine andere depressorische Substanz erzeugt war.

Nach Popielskis[1]) neuesten Untersuchungen erfolgt bei Blutdrucksenkung und Verminderung der Blutgerinnung stets auch Drüsensekretion, so daß die ersteren beiden allein als Grundwirkungen anzusehen sind. Der anaphylaktische Shok macht in dieser Beziehung keine Ausnahme, was ich durch Versuche am Pankreas erweisen konnte. Als Belege führe ich die folgenden zwei Protokolle an.

26. II. 12. Männlicher Hund von 6,5 Kilo Gewicht, der am 19. XI. und 14. XII., 1911, sowie am 13. I. 1912, am 23. I., am 28. I, am 3. II. und 9. II. je 5 cm^3 Pferdeserum subkutan erhalten hatte. In Chloroformnarkose Laparotomie und Einführung einer Kanüle mit Millimeterskala in den Ausführungsgang des Pankreas; Verbindung der rechten Art.-femoralis mit dem Kymographion, Einführung einer Kanüle zur Blutentnahme in die linke Arteriosfemoralis, sowie einer Injektionskanüle in die rechte Vena femoralis.

Nach Beendigung der Operationen Entfernung des Chloroforms.

Vor Beginn des Versuches aus der Art.-femoralis in ein Reagenzglas aufgefangenes Blut gerinnt nach 7 Minuten.

---

1) Popielski. Blutdruck und Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Tätigkeit der Verdauungsdrüsen. Pflügers Archiv 1912. Bd. 144. S. 135. Vergl. auch: Popielski. Die Wirkung der Organextrakte und die Theorie der Hormone. Münch. med. Wochenschr. No. 10. 1912.

Zeit Uhr Min. Sek.	Stand des Pankreassaftes in der Röhre.	Saftabsonderung pro 1 Min. um Teilstriche	Bemerkungen
6,20	20		
21			
22			
23			
24			
25	21		Blutdruck: 126 mm Hg.
26			
27			
28			
29			
30	22		
|			
41	24		Intravenöse Injekt. v. 10cm³ Pferdeserum
42,8	24		Beginn der Blutdrucksenkung.
42,30			Beginn der Pankreassekretion.
43	30		Minimum des Blutdruckes 32 mm Hg.
44	70	40	
45	90	20	
46	120	30	
47	147	27	
48	185	38	
49	205	20	
50	232	25	
51	253	21	Entleerung der Kanüle, Einstellung auf 0.
52	20	20	
53	45	25	
54	52	7	
55	67	15	
56	75	8	
57	86	11	
58	93	7	Allmähliche Abnahme der Pankreassekretion bei Wiederansteigen des Blutdr.

Im Stadium der Blutdrucksenkung entnommenes Blut kommt während zweier Tage nicht zur Gerinnung.

Wir sehen hier, wie nach einer gewissen Latenzzeit, in der sich die Blutdrucksenkung entwickelt, eine mächtige Pankreassekretion einsetzt, die in ihrem Ablauf genau der von Popielski für das Vasodilatin beschriebenen Sekretion entspricht. Diese wird bekanntlich durch Atropin nicht beeinflußt.

Die Pankreassekretion im anaphylaktischen Shok zeigt das gleiche Verhalten, wie aus dem folgenden Versuch hervorgeht.

16. III. 1912. Männlicher Hund von $12^1/_2$ Kilo Gewicht, der am 29. II. 1912 eine subkutane Injektion von 20 Pferdeserum erhalten hatte. In Chloroformnarkose Laparotomie, Einführung einer Kanüle mit Millimeterskala in den Ausführungsgang des Pankreas. Unterbindung des Magens am Pylorus zur Verhütung von Übergang von Säure in das Duodenum.

Verbindung der rechten Arteria femoralis mit dem Kymographion.

Einführung von Kanülen in die linke Arteria femoralis zur Blutentnahme in die rechte Vena femoralis zur Injektion.

Nach Ausführung der notwendigen Operationen Entfernung des Chloroforms. Gerinnungszeit des aus der Arterie entnommenen Blutes im Reagenzglase nach 12 Minuten 20 Sekunden.

Zeit Uhr Min. Sek.	Stand des Pankreassaftes in der Röhre.	Saftabsonderung pro 1 Min. um Teilstriche	Bemerkungen
11,22	0		
23			
24			
25			
26	1		
27			
28			
29			
30			
31			
32	2		
32,30			Intravenöse Injektion von 12 cm³ 1 proz. Lösung von Atropin. sulfur.
33			
34			Danach Blutdrucksenkung von 124 mm Hg auf 42 mm, nach 1 Min. 5 Sek Wiederanstieg.
35	4		
36	12	8	
37	21	9	Blutdruck 92 mm Hg. Injektion von 12,5 cm³ Pferdeserum.
38	28	7	
39	31	3	Stillstand der Pankreassekretion bis 11 Uhr 39 Min. 30 Sek., dann plötzliche, starke, gleichmäßige Saftsekretion.
39,30	36		
41	97	61	25 Sek. nach der Injektion Absinken des Blutdruckes bis auf 32 mm Hg, welcher Stand um 11 Uhr 41 Min. 40 Sek. erreicht wird.
42	147	50	
43	205	58	
43,30	0		Wechsel der Kanüle.
44	15	15	in 1/2 Min.
45	37	22	
46	63	26	
47	79	16	
48	95	16	
49	101	6	
50	106	5	
51	110	4	
52			
53			
54	110		Exitus des Versuchstieres.

Während der Blutdrucksenkung, sowie aus dem Herzen nach dem Tode des Tieres entnommenes Blut bleibt drei Tage lang flüssig.

Wir sehen hier zunächst nicht nur keinen hemmenden Einfluß des Atropins, sondern im Gegenteil eine durch dieses bedingte — wenn auch nur mäßige — Pankreassekretion mit gleichzeitiger Blutdrucksenkung, wie ich das in einer früheren Arbeit[1]) für große Atropindosen festgestellt hatte. Die Dosis war deshalb so groß gewählt, um einen etwaigen Einfluß auf den anaphylaktischen Shok durch Atropin hervortreten zu lassen, da dieses Alkaloid nach Auer[2]) imstande sei, den Shok bei Meerschweinchen zu verhüten.

Die Seriuminjektion ergibt jedoch ungeschwächt die charakteristische Blutdrucksenkung, Aufhebung der Blutgerinnungsfähigkeit und eine uns an dieser Stelle besonders interessierende enorme Pankreassekretion.

Atropin beeinflußt auch beim Kaninchen nicht den Ablauf des anaphylaktischen Shokes, wie der folgende Versuch zeigt.

8. III. 12. Kaninchen von 1900 g Gewicht, das am 22. I. 1912 2 cm Pferdeserum intravenös und dann am 28. I., 3. II., 9. II., 15. II. 22. II. und 27. II. je 5 cm³ subkutan erhalten hatte.

Die linke Carotis ist mit dem Kymographion verbunden.

Aus der Arterie entnommenes Blut gerinnt im Reagenzglase nach 5 Minuten.

Um 5 Uhr 22 Min. subkutane Injektion von 5 cm³ 0,1 Proz. Lösung von Atropin sulf.

6 Uhr 14 Min. 45 Sek. Injektion von 6 cm³ Pferdeserum in die rechte Vena jugularis.

Unmittelbar im Anschluß an die Injektion allmählicher Abfall des Blutdruckes von 72 mm Hg bis 0; um 6 Uhr 17 Min. Tod des Tieres.

Während der Blutdrucksenkung entnommenes Blut bleibt im Reagenzglase mehrere Tage lang flüssig.

Wenn Auer, dessen Angaben übrigens durch Mita[3]) widersprochen wurde, Meerschweinchen durch Injektion großer Atropingaben vom anaphylaktischen Tode retten konnte, so kann dies vielleicht allein auf die Beseitigung des Bronchialkrampfes in Fällen, wo die Tiere diesem Symptome, aber nicht dem eigentlichen anaphylaktischen Tode erlegen wären, zurückgeführt werden. Vielleicht liegt aber auch, wie ich später ausführen werde, ein anderer Mechanismus vor, der den Shok verhütet. Die nur beim Meerschweinchen auf-

---

1) Modrakowski: Zur Innervation des Pankreas. Wirkung des Atropins auf die Bauchspeicheldrüse.

Pflügers Archiv, 1906. Bd. 114. S. 487.

2) Auer l. c. und Zeitschr. f. Immunforschg 1912. XII. Bd. 2. Heft. S. 235.

3) Mita, Zeitschr. f. Immunitätsforschung 1911. Bd. XI. H. V. S. 501.

tretende tödliche Lungenstarre wird von vielen Autoren als unterscheidendes Merkmal beim anaphylaktischen Shok dieser Tiere gegenüber anderen angeführt. Doch hebt H. Pfeiffer in seinem Buche: „Das Problem der Eiweißanaphylaxie“ mit Recht hervor, daß die Lungenstarre beim Meerschweinchen nur durch massige Dosen des Anaphylaxiegiftes erzeugt wird. Werden dagegen kleine verdünnte Serummengen intravenös oder interperitoneal reinjiziert, so tritt keine Lungenstarre auf, sondern der Shok verläuft genau in der gleichen Weise wie beim Hunde.“ Diese Feststellung ist von grundlegender Bedeutung, da sie den einheitlichen Verlauf der anaphylaktischen Vergiftung bei den verschiedenen Tieren erweist. Demgemäß ist der Schluß, daß eine Substanz, die am Meerschweinchen Lungenstarre hervorruft, allein auf Grund dessen als wirksamer Körper des anaphylaktischen Shoks aufzufassen sei, nicht mehr berechtigt. Das gilt besonders auch für das β-Iminazolylaethylamin. Abgesehen davon haben Januschke und Pollak[1]) nachgewiesen, daß der durch diese Substanz hervorgerufene Bronchialkrampf von dem durch Peptoninjektion erzeugten sich noch dadurch prinzipiell unterscheidet, daß letzterer durch Adrenalin aufgehoben werden kann, ersterer nicht. Das Symptom der Lungenstarre wird beim Meerschweinchen offenbar auch durch verschiedene andere Körper hervorgerufen, ich erwähne nur Muskarin, ohne daß man sie deswegen als anaphylaktisches Gift auffassen dürfte. Ähnlich verhält es sich mit dem von H. Pfeiffer und Mita[2]) entdeckten Temperaturabfall der Meerschweinchen im anaphylaktischen Shok, was übrigen Pfeiffer selbst in seinem erwähnten Buche mit aller Schärfe hervorhebt. Der Temperatursturz ist zweifellos bei der vom Autor geforderten kritischen Beobachtung unter entsprechenden Bedingungen ein ausgezeichnes und feines Reagens des anaphylaktischen Shoks. Aber er kann nicht genügen, um irgend eine Substanz, die ihn hervorruft, ohne weitere Prüfung als bei der Anaphylaxie beteiligt zu erweisen. Pfeiffer sagt selbst, daß „das Phänomen einer Temperaturerniedrigung an sich nichts charakteristisches darstellt und auf die verschiedenartigsten Agenzien, im allgemeinen auf im Sinne einer Blutdrucksenkung wirkende Gifte hin zustande kommen kann“. Diesen Ausführungen des Entdeckers des Temperaturabfalles ist in jeder Beziehung beizupflichten. Deshalb kann die Temperatursenkung am Meerschweinchen nach β-Imidazolylaethylamin selbst im Verein mit dem ebenfalls nicht ausschlaggebenden Symptome der Lungenstarre

1) Januschke und Pollak, zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Heft III. S. 204.

2) Pfeiffer und Mita, Zeitschrift f. Immunitätsforschung. N. p. 410. 1910.

noch nicht die Bedeutung dieser Substanz für die Anaphylaxie erweisen. Das wäre erst der Fall, wenn neben der Blutdrucksenkung das zweite Kardinalsymptom des anaphylaktischen Shoks, die Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes, nach Injektion von β Imidazolylaethylamin auftreten würde. Das ist jedoch von Dale und seinen Mitarbeitern nicht bewiesen worden. Sie fanden zwar nach Injektion ihres Körpers eine Blutgerinnungszeit von 10 Minuten, während das vorher entnommene Blut nach 3 Minuten 35 Sekunden geronnen war. Dieser Unterschied ist aber natürlich gegenüber dem bei der Anaphylaxie und Peptonvergiftung tagelang andauerndem Flüssigbleiben des Blutes viel zu gering. Außerdem ist die normale Gerinnungszeit auffallend niedrig, was wohl mit der Anwendung anästhesierender Agenzien beim Versuchstiere zusammenhängt.

In eigenen Versuchen über den Einfluß des β-Imidazolylaethylamin auf die Blutgerinnung ohne Anwendung anästhesierender Mittel fand ich nicht eine Verlängerung, sondern im Gegenteil eine Verkürzung der Gerinnungszeit, besonders nach wiederholten Injektionen.

So gerann bei einem Versuche am 7. III. 1912 das Blut des Hundes in der Norm nach 10 Minuten, dagegen während der Blutdrucksenkung nach β-Iminazolylaethylamin schon nach 6 Minuten 20 Sekunden, und nach wiederholten Injektionen dieses Körpers sogar schon nach 2 Minuten 30 Sekunden und 2 Minnten 10 Sekunden.

Auf Grund der obigen Ausführungen muß zugegeben werden, daß β-Iminazolylaethylamin — selbst wenn es beim anaphylaktischen Shok eine gewisse Rolle spielen sollte — doch nicht sein alleiniger oder hauptsächlichster Auslöser sein kann, da es das Kardinalsymptom der Aufhebung der Blutgerinnung nicht bewirkt. Aus demselben Grunde kann es nicht als der ausschließliche Träger der Vasodilatin- resp. Peptonwirkung angesehen werden.

Im folgenden führe ich noch einige Beobachtungen über das Verhalten der Blutgerinnung beim anaphylaktischen Shok an, Beobachtungen, die bei weiterer Ausarbeitung interessante Ausblicke auf die nach Überstehendes anaphylaktischen Shoks auftretende Immunität resp. Antianaphylaxie eröffnen dürften.

12. II. 12. Männlicher Hund von 8 Kilo 700 g Gewicht, der am 19. XI. 11 3 cm^3 Pferdeserum, am 14. XII. 11 4 cm^3, am 13. I. 12 und 3. II. 12 je 5 cm^3 Pferdeserum subkutan erhalten halte.

Die rechte Arteria femoralis ist mit dem Kymographion verbunden, aus der linken Arteria femoralis werden die Blutproben entnommen.

Vor dem Versuch entnommenes Blut gerinnt im Reagenzglase nach 8 Minuten.

Zeit Uhr Min Sek.	Blut-druck mmHg	Blut-probe	Bemerkungen.	
5.50,30	90		Injektion von 10 cm cm³ Pferdeserum in die linke Vena femoralis. Verhalten der Blutproben am:	
			13. II. ½11 Vorm.	14. II. ½11 Vorm.
5.58	30	2	flüssig	enthält Gerinnsel
6.—	24	3	flüssig	geronnen
6.4,30	21	4		
9,30	25	5	flüssig	flüssig
15	31	6		
20,30	40	7		
25	43	8	flüssig	teilweise geronnen
30	52	9		
36	60	10		
41	62	11	teilweise	teilweise geronnen
46	62	12	geronnen	
48	68		Injektion von 10 cm³ Pferdeserum	
50 30	50	13	teilweise	
56,30	42	14	geronnen	
7.4	36	15		
10	—	16		
15	41	17	geronnen	
22		18		geronnen
27		19		
40	50	20		
50		21	teilweise	
8.—		22	geronnen	
10	52	23		
35		24	d. gerinnt um	nach Minuten
8.58	66	25	9.52	54
9.15	73	26	9.56	41
30	76	27	10.5	35
50	82	28	10.7	17
51	82	Injektion von 10 cm³ Pferdeserum		
55	82	29	10.40	45
10.12	82	30	10.50	38

Aus diesem Versuch ersehen wir zunächst, daß die während des Minimums der Blutdrucksenkung entnommenen Proben 4, 5 und 6 selbst nach zwei Tagen noch flüssig sind, während die beim Wiederansteigen des Druckes gewonnenen Proben in einem gewissen Verhältnis zur Höhe des Blutdruckes nach ein beziehungsweise zwei Tagen wenigstens teilweise gerinnen. Die etwa 52 Minuten nach der ersten Seruminjektion um 6 Uhr 48 Minuten erfolgte zweite Einspritzung löst nochmals die Erscheinungen des anaphylaktischen Shoks

aus, wenn auch die Blutdrucksenkung nicht so tief wie vorher erfolgt und die Blutgerinnung nicht so ausserordentlich lange verzögert wird. Jedenfalls besteht zu einer Zeit, wo zwar die übrigen Erscheinungen des Shoks bereits zurückgegangen sind, aber die Gerinnbarkeit des Blutes noch stark verzögert ist, keine Immunität, keine Antianaphylaxie. Etwa zwei Stunden nach dieser Seruminjektion sehen wir das Blut wieder nach abmeßbarer Zeit — 54—17 Minuten — gerinnen. Nunmehr besteht auch Antiananphylaxie, die dritte Seruminjektion löst keinen Shok mehr aus.

Diese Beobachtung, daß die Antianaphylaxie erst eintritt, wenn das Blut seine Gerinnungsfähigkeit wieder erlangt hat, wurde noch bei zwei weiteren Versuchen gemacht. Dieser nur gelegentlich erhobene Befund ist, falls weitere Untersuchungen ihn bestätigen, von großer Bedeutung für die prinzipielle Frage, ob eine überstandene Peptonvergiftung auch gegen den anaphylaktischen Shok immunisiert und umgekehrt.

Diese Frage wurde bekanntlich von Biedl und Kraus bejaht, unter anderem erklärten diese Autoren auf Grund dessen seinerzeit den anaphylaktischen Shok für eine Pepton- resp. Vasodilatinvergiftung. Gegen diese Auffassung nahmen Manwaring[1]) und später Loewit[2]) Stellung, da sie Peptonshok und anaphylaktischen Shok bei ihren Versuchen unabhängig voneinander auftreten sahen. Es ergibt sich nunmehr die Notwendigkeit, diese Versuche unter Berücksichtigung des Verhaltens der Blutgerinnung zu wiederholen. Jedenfalls zeigen meine Beobachtungen, daß auch das Überstehen des anaphylaktischen Shoks nicht vor den Folgen einer zweiten Seruminjektion schützt, solange die Blutgerinnungsfähigkeit nicht wiedergekehrt ist.

Bestehen aber solche Beziehungen, dann ist es leicht möglich, daß auch nach Injektionen direkt in die Blutbahn von großen Dosen Atropin, Morphin und anderer Körper, die alle nach Popielski[3]) die typische Vasodilatinwirkung auslösen, der anaphylaktische Shok nicht mehr eintritt, wenn die Injektion erst bei wiedergekehrter Blutgerinnbarkeit erfolgt. Vielleicht erklärt sich die von Auer an Meerschweinchen festgestellte Schutzwirkung des Atropins auf diese Weise.

---

1) W. H. Manwaring, Zeitschr. f. Immunitätsforschg. Bd. 8. 1911. S. 589

2) M. Loewit. Der anaphylaktische Shok und Peptonshok. Arch. f. exp. Pa. u. Pha. 1911. Bd. 65. Heft 5 und 6. S. 337.

3) Popielski. Erscheinungen bei direkter Einführung von chemischen Körpern in die Blutbahn. Zentrlbl. f. Phys. Bd. XXIV. Nr. 24. 1911.

Die Entscheidung dieser Fragen muß späteren Untersuchungen überlassen bleiben.

Zum Schluß möchte ich noch Versuche anführen, aus denen hervorgeht, daß das Plasma von ungerinnbarem während der anaphylaktischen Drucksenkung entnommenem Blute auch die Gerinnung von normalem Blute stark verzögert und zwar im Verhältnis zur Menge des zugesetzten anaphylaktischen Plasmas. Auch die hieran sich anknüpfenden Fragen bedürfen noch weiterer Bearbeitung.

Einem normalen Hunde, dessen Blut im Reagenzglase nach zwölf Minuten gerann, wurden viermal je 5 cm ^{3} Blut entnommen und mit $^1/_4$ cm ^{3}, $^1/_2$ cm ^{3}, 1 cm ^{3}, 2 cm ^{3} Plasma von einem im anaphylaktischen Shok befindlichen Hunde versetzt.

Blut I	gerann	nach	45 Minuten.
„ II	„	„	1 Stunde 4 Minuten.
„ III	„	„	4 Stunden 40 Minuten.
„ IV	„	„	10 „

In einem anderen Falle ergab sich bei der gleichen Versuchsanordnung folgendes Resultat:

Blut I	gerann	nach	17 Minuten.
„ II	„	„	42 „
„ III	„	„	58 „
„ IV	„	„	6 Stunden 15 Minuten.

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut Freiburg i. Br.

Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an der isolierten Bronchialmuskulatur.

Von

Paul Trendelenburg.

(Mit 26 Kurven.)

Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Tätigkeit der Bronchialmuskulatur brachten Beer[1]) und Einthoven[2]). Vor den Arbeiten dieser Autoren (die ausführliche Zusammenstellung der einschlägigen Literatur findet sich bei Beer und Dixon u. Brodie[3]) war über die Bronchialmuskeln nicht viel mehr bekannt, als daß sie sich auf Vagusreiz zusammenziehen (Williams[4]) 1840), und daß sie eine tonische Innervation besitzen (Hermann, Donders), und selbst diese wenigen Tatsachen konnten von mehreren Autoren, die sich mit der Funktionsprüfung der Bronchialmuskulatur beschäftigten, nicht bestätigt werden (Rosenthal, Wintrich). Erst durch die verbesserte Methodik der Beerschen und Einthovenschen Versuche ließen sich die früheren positiven Befunde endgültig bestätigen, und die experimentellen Grundlagen für die Annahme eines Bronchialmuskelkrampfes im asthmatischen Anfall bringen. Einthoven untersuchte weiter die Wirkung einiger Gifte auf die Muskulatur der Bronchien. Eine Vereinfachung der Einthovenschen Methode, bei der die Lumenveränderungen der Bronchialwege an den Variationen des Atemdruckes in der Trachea während einer bestimmten Phase der konstant gehaltenen künstlichen Respiration gemessen wurde,

---

1) Th. Beer, Über den Einfluß der peripherischen Vagusreizung auf die Lunge. Archiv f. (Anatomie und) Physiologie, 1892, Supplementband S. 101.

2) W. Einthoven, Über die Wirkung der Bronchialmuskeln, nach einer neuen Methode untersucht, und über Asthma nervosum. Pflügers Archiv 1892. Bd. 51, S. 367.

3) W. E. Dixon und T. G. Brodie, Contributions to the physiology of the lungs. Part. I. The bronchial muscles, their innervation and the action of drugs upon them. Journal of physiology. 1903, Bd. 29, S. 97.

4) Nach Dixon und Brodie.

brachte die Arbeit von Dixon und Brodie, die statt des Atemdruckes im zuführenden Luftwege das Atemvolumen eines in ein Onkometer eingeschlossenen Lungenlappens registrierten. Sie bestätigten und erweiterten die Einthovenschen Resultate, aber die Deutung ihrer Befunde bietet ebenso wie die Einthovens Schwierigkeiten, die dadurch bedingt sind, daß beide Methoden keine reinen Kontraktionskurven der Bronchialmuskulatur aufzeichnen. Denn der Ausschlag des Einthovenschen Manometers und zum Teil auch des Onkometers von Dixon und Brodie wird durch die Einflüsse der Zwerchfellbewegung und besonders durch die pulsatorisch wechselnde Füllung der Blutgefäße der Alveolen und Bronchiolen gestört.

Es war daher zu erwarten, daß in manchen Fragen über das Verhalten der Bronchialmuskulatur ein ähnlicher Fortschritt, wie er in der Kenntnis der Gefäßmuskulatur oder der Muskulatur des Darmes durch das Studium am isolierten Organ erhalten ist, erreicht werden könnte, wenn es gelang, die von Einthoven und anderen am Organsystem begonnenen Untersuchungen an dem aus dem Körper herausgenommenen Einzelorgan weiter fortzuführen. Bisher liegen derartige Versuche, die isolierte Bronchialmuskulatur in ihrem physiologischen und pharmakologischen Verhalten zu beobachten, nicht vor.

Methodik.

Ein geeignetes Material für die Untersuchung der isolierten Bronchialmuskulatur bieten die Lungen frisch geschlachteter Rinder. Aus der Lunge wird sofort nach der Herausnahme aus dem Körper ein Stück, das einen mittelgroßen, etwa 1—2 cm im Durchmesser weiten Bronchialast enthält, herausgeschnitten und in eine körperwarme Ringerlösung [1]) enthaltende Thermosflasche gegeben. Möglichst bald wird der knorpelhaltige Bronchus aus dem Lungengewebe herauspräpariert und sein Lumen wird mit Ringerlösung gründlich ausgespült, da in ihm häufig bei der Schlachtung aspirierter Mageninhalt enthalten ist. Wenn man den freipräparierten und gereinigten Bronchus in eiskalter luft- oder sauerstoffgesättigter Ringerlösung aufbewahrt, so bleibt seine Muskulatur für die thermischen oder pharmakologischen Untersuchungen meist 2—3 Tage lang gut brauchbar, für die Versuche über das Verhalten der Bronchialmuskeln gegen elektrische Reize eignen sich jedoch nur ganz frische dauernd in

1) Die Zusammensetzung der für die folgenden Versuche verwendeten Ringerlösung war: Natriumbikarbonat 1,0, Calciumchlorid 1,0, Kaliumchlorid 0,75. Natriumchlorid 80,0, dest. Wasser 10 Liter.

körperwarmer Ringerlösung gehaltene Präparate. Eine Umspülung des in Eis-Ringer liegenden Präparates mit Sauerstoff ist nicht notwendig, das Sauerstoffbedürfnis der bis gegen 0 Grad abgekühlten Bronchialschleimhaut und Muskularis ist offenbar sehr gering.

Zur Herstellung des Muskelpräparates wird von einem mindestens 1 cm im Durchmesser weiten Bronchus ein etwa ½ cm breiter Ring herausgeschnitten; dieser wird an einer Stelle geöffnet und mit einer Scheere werden die Knorpelplatten von der Rückseite der Schleimhaut und Muskularis vorsichtig entfernt, so daß ein etwa ½ cm breiter und 1½ cm (oder mehr) langer Streifen von Schleimhaut und Muskulatur (im folgenden = Muskelstreifen) erhalten wird. Ringstreifen, deren Knorpel **nicht** fortgenommen wurde, geben zwar im Prinzip dieselben Ausschläge wie isolierte Muskelstreifen, aber die Exkursionen des Schreibhebels sind so gering, daß der Einfluß schwach wirkender Reize sehr schlecht zu beobachten ist. Der Muskelstreifen wurde mit Faden zwischen einem rechtwinklig abgebogenen Glasrohr, das an einen Stativ befestigt war und durch dessen Lumen die Zuleitung von Luft oder Sauerstoff erfolgte, und dem durch Gegengewicht an der Achse genau ausbalanzierten Schreibhebel fixiert. Das Ende des Glasstabes mit dem Präparat tauchte in ein Becherglas mit 30 ccm Ringerlösung, die durch ein Wasserbad auf der gewünschten Temperatur gehalten wurde. Es ist für die Haltbarkeit des Präparates ohne jeden Einfluß, ob Sauerstoff oder Luft zur Durchspülung der Ringerschen Flüssigkeit verwendet wird. Die Länge des Muskelstreifens betrug stets 1,5—2 cm. Der Schreibhebel vergrößerte, wenn nicht anders angegeben, die Änderungen der Muskellänge bei allen Kurven im Verhältnis 1:15.

Das suspendierte unbelastete Präparat hat, nachdem es in die körperwarme Ringerlösung gebracht ist, die Tendenz, sich langsam zu verkürzen. Diese Tonuszunahme läßt sich nun leicht mit Hilfe eines auf dem freien Hebelarm reitenden Gewichtes verhindern und, wenn die Belastung richtig gewählt ist, beharrt der Muskel bei konstanter Temperatur dauernd im gleichen Längenzustand. Um diesen Gleichgewichtszustand zu erreichen, ist eine Belastung des Hebels nötig, die dem Zug eines Gewichtes von etwa ¾ bis 5 g am Muskel entspricht. Die Stärke der Belastung ist für jedes Präparat ohne erkenntlichen Grund verschieden. Aus diesem geringen Übergewicht des freien Hebelarmes folgten Schwierigkeiten bei der Registrierung der Hebelausschläge auf dem berußten Papier des Kymographion; die Schreibspitze blieb sehr leicht an den feinsten Unebenheiten der Schreibfläche hängen, sodaß die Kurve treppenförmigen Anstieg und

Abfall vortäuschte. Dieser Übelstand ließ sich leicht dadurch verhindern, daß auf dem Experimentiertisch der Klöppel einer elektrischen Klingel, deren Glocke abgeschraubt wurde, dauernd in Bewegung gehalten wurde. Die feinen Schwingungen, die sich vom Klingelwerk auf Tisch und Stativ fortsetzen, genügen, um die Kurvenschreibung, auch wenn die Belastung des Präparats unter 1 g bleibt, nahezu einwandfrei zu machen.

Tonus und Rhythmizität.

Das mit dem Reitergewicht ins Gleichgewicht gebrachte Präparat befindet sich im Zustand einer dauernden tonischen Kontraktion. Wird der Muskelstreifen durch die weiter unten hin zu erwähnenden tonusherabsetzenden Mittel völlig erschlafft, so kann er sich dabei um die Hälfte und mehr der anfänglichen Größe verlängern. Der Dauertonus des in körperwarmer Ringerlösung suspendierten Muskels ist also recht beträchtlich. Im Organismus sind, wie oben erwähnt wurde, die Bronchialmuskeln und nach Kahn[1]) die Muskularis der pars membranacea der Trachea tonisch kontrahiert und zwar wird dieser Tonus vom Vaguszentrum aus unterhalten, er schwindet auf Vagotomie. Ob die Muskulatur nach Ausschaltung des Vaguszentrums in vivo noch einen Eigentonus besitzt, ist nicht untersucht.

Einthoven und später Dixon und Brodie stellten auf Grund ihrer Kurven die Theorie von der rhythmischen Tätigkeit der Bronchialmuskeln auf. Ebenso beobachtete Kahn an der Muskulatur der Trachealwand spontane Schwankungen. Da nach Einthoven die rhythmischen Kontraktionen unabhängig vom Vaguszentrum sind und ihre Ursache in der Muskelsubstanz selbst zu suchen ist, war zu vermuten, daß auch die isolierten Bronchialmuskeln rhythmische Kontraktionen zeigen würden. In den sehr zahlreichen Experimenten konnte aber niemals eine rhythmische Schwankung der Länge der Muskelstreifen beobachtet werden; die Kurve verläuft bei gleichbleibender Temperatur und richtiger Belastung vollkommen gradlinig und parallel der Abszisse. Einzelne feinste Wellen, die gelegentlich auf den Kurven zu sehen sind, beruhen auf kleinen Störungen der Faden- und Hebelübertragung durch die Erschütterung des Klopfers oder die platzenden Luftblasen. Wurde die Klopfvorrichtung und Luftdurchleitung abgestellt, so zeigte sich niemals eine Spur von spontaner rhythmischer Kontraktilität. Ebensowenig tritt eine rhythmische

1) R. H. Kahn, Zur Physiologie der Trachea. Archiv für (Anatomie u.) Physiologie 1907, S. 398.

Kontraktionsreihe auf Zusatz von Giften, deren rhythmizitätfördernden Einfluß wir vom Darm, Uterus oder Gefäßstreifen kennen, auf.

Wie sind nun die Befunde der genannten Autoren zu erklären? Bei Einthoven und Dixon und Brodie besaß die registrierende Apparatur eine relativ große Masse, und da auf diese zwei unabhängig voneinander verlaufende Schwingungssysteme, einerseits die Atemdruck- oder Lungenvolumschwankungen und andererseits die die Lungen durchlaufenden Pulswellen einwirkten, liegt die Möglichkeit von Interferenzerscheinungen zwischen den Wellen der beiden Systeme vor. Es scheint mir sehr wahrscheinlich, daß ein Teil der „rhythmische Kontraktionen“ zeigenden Kurven der Einthovenschen Arbeit (z. B. 18 u. 29) durch solche Interferenzerscheinungen bedingt sind. Dixon und Brodie weisen selbst auf den Einfluß der Interferenz auf den Kurvenverlauf hin, aber auch bei stillstehendem Kreislauf zeigten sich in ihrem Versuche spontane rhythmische Verengerungen der Bronchialwege, so daß sie eine Rhythmizität der Bronchialmuskulatur für erwiesen halten. Nach meinen stets negativen Resultaten an den isolierten Muskeln glaube ich, daß diese postmortalen rhythmischen Schwankungen nicht auf echter Spontaneität beruhen, sondern eine sekundäre Folge wechselnder Kohlensäurespannung, Temperatur oder Narkosentiefe sind. Jedenfalls ist es kaum angängig, aus den Kurven der erwähnten Autoren auf peristaltische Bewegung der Bronchialmuskulatur zu schließen. Für eine solche fehlt jeder Anhaltspunkt; weder auf den Kurven des Lungenvolumens noch auf denen des Atemdruckes kann sie zum Ausdruck kommen, ebensowenig wie die normale Darmperistaltik das Gesamtvolum des Darmes beeinflußt. Die Resultate von Dixon und Brodie und von Einthoven können nur für eine gleichzeitig am ganzen Bronchialbaum einsetzende Verengerung sprechen und eine solche muß einen in der ganzen Ausdehnung gleichzeitig angreifenden Reiz zur Bedingung haben, der, wie erwähnt, in der Kohlensäuretension des Blutes, dem Gehalt des Blutes und der Luft an Anästhetikum und der Temperatur der Atemluft zu suchen sein dürfte.

Der Einwand, daß bei der Entfernung der Knorpelwandung für die Rhythmizität notwendige Ganglien mitgenommen sein könnten, ist hinfällig, da auch bei feineren, knorpelfreien Bronchialringen und bei solchen, deren Knorpelwand nicht entfernt wurde, keinerlei rhythmische Verkürzungen zu beobachten sind.

Die Bronchialmuskulatur zeigt normaliter keine spontanen Kontraktionen, noch erfolgen solche auf Dehnungsreiz. Bekanntlich haben zahlreiche glatte Muskeln, die die Fähigkeit rhythmischer Kon-

traktilität besitzen, auch die Eigenschaft, auf Dehnung mit einer Kontraktion zu antworten. Sokoloff und Luchsinger[1]) stellten am Ureter die Abhängigkeit der Kontraktionen vom Dehnungszustand fest. Biedermann[2]) fand an den Krebsscherenmuskeln, Schultz[3]) am Froschmagenmuskel Kontraktion auf Dehnung. Straub[4]) beobachtete dasselbe an der Regenwurmmuskulatur, Bayliss[5]) am Blutgefäßstreifen und v. Brücke[6]) am Kropfmuskel der Aplysia. Die Ringmuskulatur der Bronchien hingegen besitzt diese Eigenschaft so vieler glatter Muskeln, sich auf Dehnungsreiz zu kontrahieren, ebensowenig wie eine Rhythmizität: auf kürzere oder längere Dehnung folgt nie eine Zusammenziehung, im Gegenteil geht der Muskel infolge unvollkommener Elastizität nicht einmal in den ursprünglichen Verkürzungszustand zurück.

Thermische Reizung.

Wie schon oben erwähnt wurde, zeigen sich bei dem Einbringen des Muskelstreifens in die körperwarme Ringerlösung stets starke Veränderungen des Tonus. Ehe der Einfluß thermischer Reize genauer beschrieben werden soll, sei die prinzipielle Frage, ob die Form der registrierten Kontraktions- und Dehnungskurven des Muskelquerstreifens ohne Einschränkung auf die Bewegungen des Bronchialmuskelschlauchs übertragen werden kann, erörtert. Es war möglich, daß der Einfluß thermischer oder chemischer Reize auf den zylindrischen Gesamtbronchus dadurch ein anderer als auf das Ringpräparat wäre, daß neben der bei der angewendeten Methode allein verzeichneten Tätigkeit der Ringmuskelfasern eine solche von longitudinal angeordneten Muskelbündeln hinzukäme. Über die anatomische Anordnung der Muskelfasern orientiert Oppel[7]), aber es ist aus den bei ihm referierten

---

1) O. Sokoloff und B. Luchsinger, Zur Physiologie der Ureteren. Pflügers Arch. 1881. Bd. 26. S. 464.

2) W. Biedermann, Über die Innervation der Krebsschere. Sitzungsbericht der Kaiserl. Akademie der Wissenschaften. Wien 1886. Bd. 95. Zitiert nach Straub.

3) P. Schultz, Die längsgestreifte (glatte) Muskulatur der Wirbeltiere. Arch. f. (Anatomie u.) Physiologie 1897. S. 307.

4) W. Straub, Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. Pflügers Arch. 1900. Bd. 79. S. 379.

5) W. M. Bayliss, On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. Journal of Physiology 1902. Bd. 28. S. 220.

6) E. Th. v. Brücke, Zur Physiologie der Kropfmuskulatur von Aplysia depilans. Pflügers Arch. 1905. Bd. 108. S. 192.

7) A. Oppel, Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere. 6. Teil Atmungsapparat. Jena 1905. S. 592ff.

Untersuchungen nicht mit Bestimmtheit zu ersehen, ob neben reinen Querfasern nicht auch in der Längsrichtung verlaufende Bündel in Betracht kommen. Durch ein einfaches physiologisches Experiment läßt sich nun zeigen, daß dies nicht der Fall ist, sondern daß die am Ringpräparat erhaltenen Resultate einen direkten Schluß auf den Effekt am unverletzten Bronchus zulassen. Wird neben dem Ringmuskelpräparat ein aus der Bronchialwand herauspräparierter Längsstreifen in derselben Weise wie jener registriert, so zeigt auf Zusatz von Giften, die den Muskeltonus ändern, nur der Querstreifen eine Zu- oder Abnahme seiner Länge, während am Längsstreifen durch dieselben Gifte nicht die geringste Änderung seiner Ausdehnung verursacht wird (vgl. Fig. 1). Hiernach scheint mir sicher, daß die Mus-

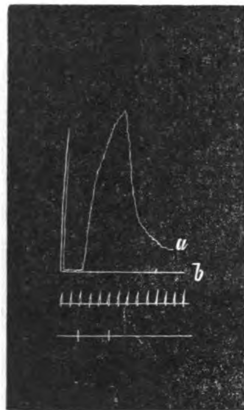


Fig. 1.
Präp. etwa 2 Stunden alt. Temp. 38,5° C.

a) Kurve eines Querstreifens, Belastung 0,8 g.
b) Kurve eines Längsstreifens, Belastung 2,0 g.

Am Anfang der Kurve die zu a und b gehörenden Hebelkreisbogen. Zeitmarkierung in Minuten. Bei der ersten Marke wurde zu beiden Präp. 1 mg Pilocarpin HCl in 0,2 ccm, bei der zweiten Marke 1 mg Atropin. sulf. in 0,2 ccm in die Ringerlösung zugegeben. Nur der Querstreifen zeigt Kontraktion und Erschlaffung.

kulatur der verwendeten Rinderbronchien eine rein quer verlaufende Anordnung hat, und daß die am Querstreifen gewonnenen Resultate einen direkten Rückschluß auf den Effekt der entsprechenden Reize am ganzen Bronchialbaum erlauben.

Der Einfluß thermischer Reize auf die Bronchialmuskulatur ist abhängig von der Geschwindigkeit der Wärmeänderung und von der absoluten Temperatur, bei der der Reiz einsetzt. Bei langsam verlaufender thermischer Reizung, d. h. bei einer Temperaturzunahme von etwa 1 Grad in 1—2 Minuten, finden sich Verhältnisse, die auf Fig. 2 schematisch wiedergegeben sind. Wird der Muskel von 7 oder 10 Grad ausgehend langsam erwärmt, nachdem sein Tonus mit Hilfe des Reitergewichtes ausgeglichen wurde, so folgt bis 20—24 Grad C eine allmählich verlaufende mäßige Dilatation. Bei dieser Temperatur tritt ein Umschlag ein, das Präparat zeigt eine viel rascher verlaufende und stärkere Tonuszunahme, die bei etwa 30 Grad aufhört und bei etwa 32 Grad in eine Erschlaffung übergeht. Die Stärke dieser Dehnung bei Erwärmung über 32 Grad ist sehr verschieden, häufig

hat der Muskel bei 40 Grad eine größere Länge erreicht als er bei 10 Grad hatte, oft ist die zweite Dehnung nur gering. Wird über 40 Grad weiter erwärmt, so nimmt die Verlängerung des Muskels, allmählich langsamer werdend, weiter zu bis 64 Grad. Hier erfolgt ein scharfer Knick in der Kurve, der Muskel zieht sich schnell und sehr stark zusammen. Bei der Abkühlung von 40 Grad abwärts ist der Kurvenverlauf ein einfacher: der Muskel dehnt sich dauernd nur in unerheblichem Maße aus.

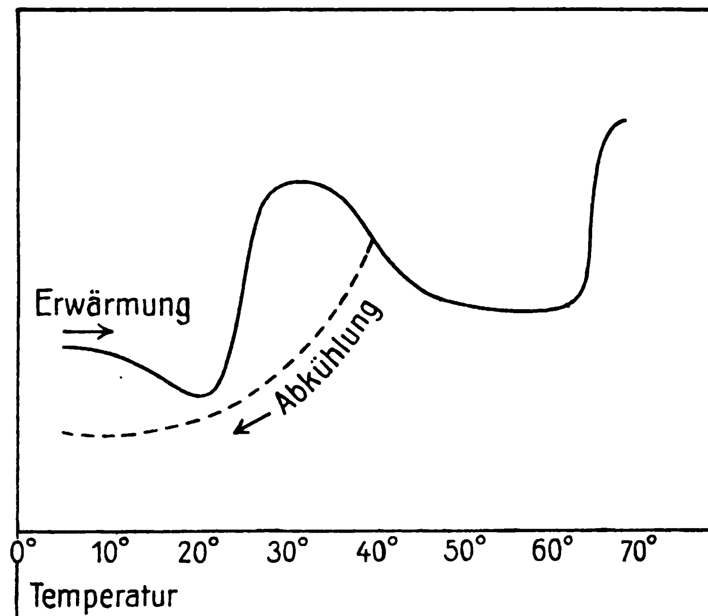


Fig 2.

Schema der Kontraktionskurve des Muskels bei langsamer Erwärmung von 5—69° (———) und bei langsamer Abkühlung von 40—5° C (..............)

Für die folgenden Versuche ist ein Punkt bemerkenswert, nämlich, daß innerhalb der „physiologischen" Temperaturen, d. h. zwischen etwa 35—40 Grad C, jede langsame Temperaturänderung gleich welcher Richtung, eine geringe Erschlaffung des Muskels verursacht, man muß also speziell bei der Prüfung schwach wirkender tonusherabsetzender Substanzen für gute Temperaturkonstanz sorgen. — Erwähnt sei, daß nicht stets die geschilderte typische Kurve erhalten wird, häufig fehlt die zweite Erwärmungsdehnung, ganz konstant ist aber die Tonuszunahme bei Erwärmung von 22—30 Grad.

Ein Überblick über die an den glatten Muskeln der verschiedenen Organe bei thermischer Reizung erhaltenen Resultate lehrt, daß stets ein typisches Verhalten gefunden wurde, aber die verschiedenen Muskelsorten keine gleichgerichtete Aenderung ihres Tonus zeigen.

So fand z. B. Cow[1]) am Carotisstreifen eine leichte Tonusabnahme von 12—25 Grad. Es folgte eine kurze Kontraktion, über 40 Grad trat stärkere Erschlaffung ein, die bei 45—50 Grad in Verkürzung überging. Dagegen beobachtete de Zilwa[2]) am Retractor penis bei langsamer Erwärmung von 15 auf 60 Grad eine dauernde Dehnung, bei Abkühlung von 40 Grad eine Tonuszunahme. Nur die Hitzekontraktion setzt ebenfalls bei 65 Grad ein. Ebensowenig wie mit diesen Resultaten am Retractor penis stimmen die Längenveränderungen der glatten Muskeln der Bronchien mit denen anderer untersuchter Organe überein.

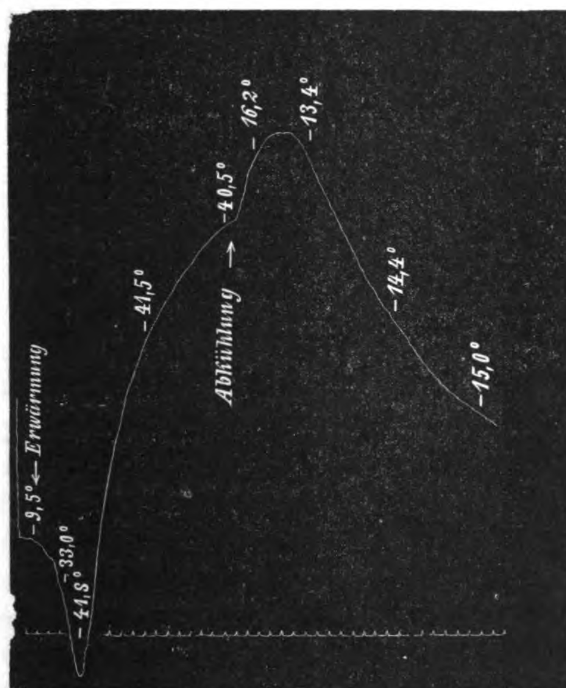


Fig. 3.

Präp. 8 Stunden alt. Belastung? Rasche Erwärmung: Hysteresis und Fehlen der zweiten Wärmedilatation. Rasche Abkühlung: der Kältereiz bewirkt anfängliche Kontraktion.

Das Bild der Kontraktionskurve ist ein anderes, wenn die Potentialdifferenz des thermischen Reizes eine größere ist. Wie Fig. 3 zeigt, sind wohl infolge der bei thermischen Reizen bekanntlich besonders ausgeprägten Hysteresis die einzelnen Phasen der Kurve stark verschoben. Die Tendenz, in der von der einwirkenden Kraft verur-

1) D. Cow, Some reactions of surviving arteries. Journal of Physiology 1911. Bd. 42. S. 125.

2) L. de Zilwa, Some contributions to the physiology of unstriated muscle. Ibidem, 1901—02. Bd. 27. S. 200.

sachten Bewegungsveränderung zu verharren, ist so stark, daß die auf die anfängliche Dehnung folgende Zusammenziehung erst bei über 40 Grad einsetzt und die zweite Erwärmungsdehnung ganz in Fortfall kommt. Aber nicht nur die Hysteresis macht bei raschen Temperaturänderungen ihren Einfluß geltend, denn auf rasche Abkühlung (Zugeben kalter Ringerlösung in das Becherglas) wird der Tonus nicht wie bei langsamer Abkühlung sofort vermindert, sondern häufig wirkt die rasche Abkühlung als starker tonussteigernder Reiz und erst später bei niedrigen Temperaturen folgt die definitive Abkühlungsdehnung. Die gesamten Erscheinungen, besonders auch die Tonussteigerung bei plötzlichem Kältereiz treten auch beim atropinisierten Muskel auf. Der Reiz greift (also anders als es Schultz[1]) bei ähnlichen Verhältnissen am Froschmagenmuskelring fand) an den Muskelementen selbst an und nervöse Reflexvorgänge sind auszuschalten. Die Versuche mit rascher Temperaturänderung lehren, daß es nötig ist, bei der Prüfung chemischer Substanzen die zuzufügenden Lösungen auf Temperaturgleichheit mit der Ringerlösung zu bringen.

Elektrische Reizung.

Die Prüfung des Verhaltens der Bronchialmuskulatur auf elektrische Reize gab kein ganz befriedigendes Resultat, denn es gelang mit der gewählten Versuchsanordnung nicht, am Präparat eine genügende Konstanz der Reaktionen auf gleichen Reiz hin zu erhalten, und so war es nicht möglich, den Einfluß pharmakologischer und toxikologischer Eingriffe auf die elektrische Erregbarkeit der isolierten Bronchialmuskulatur zu untersuchen. Ferner gelang es nicht, eine „reine Zuckungskurve“ zu registrieren, da der Muskel auf Induktionseinzelschläge nicht reagierte. Die Kontraktion auf Öffnung des konstanten Stromes kann keine echte Zuckungskurve darstellen, da das Durchströmen des konstanten Stromes nicht ohne Einfluß ist, wie unten gezeigt werden wird. Aber auch die Schließung des konstanten Stromes gibt streng genommen keine einwandsfreie Zuckungskurve, da nach Garten die Schließung des konstanten Stromes nicht einen, sondern mehrere Aktionsströme hervorruft. Nur frische Präparate reagieren auf elektrischen Reiz und auch bei diesen gelingt es schwer, brauchbare Kurven zu erhalten. Bei der Aufbewahrung bei Körperwärme wie bei niederer Temperatur geht die Erregbarkeit gegen elektrischen Reiz bald verloren; nach Verlauf einiger Stunden ist sie fast regelmäßig erloschen. In diesem Punkte zeigt also die Bronchialmuskulatur andere Eigenschaften als sie sonst meist an der glatten Muskulatur

1) P. Schultz, loc. cit.

beobachtet werden. (Sertoli[1]) bemerkt z. B., daß der Retractor penis in der Kälte bis zu 7 Tage lang erregbar bleibt.)

Der in der oben angegebenen Weise präparierte Muskelstreifen wurde zur Reizung in einer feuchten Kammer aufgehängt. Ein etwa 10 cm hoher und 4 cm weiter Glaszylinder wurde senkrecht über einem großen mit Wasser gefüllten Becherglas fixiert; das untere Ende tauchte eben in das Wasser ein. Am unteren Rande des Zylinders ragte ein Glasstab quer in das Lumen, zwischen ihm und dem Schreibhebel wurde der Muskelstreifen so befestigt, daß das untere Ende des Muskels sich etwa 2—3 cm oberhalb des Wasserspiegels befand. Bei Erhitzen des Wassers auf 40—60 Grad stiegen Wasserdämpfe durch den Zylinder auf, und die Wärme im Zylinder ließ sich durch Regulieren der Flamme leicht auf der gewünschten Temperatur halten. Das Thermometer war dicht neben dem Muskel angebracht. Die Elektroden wurden durch zwei seitliche Öffnungen des Zylinders an das Präparat gebracht. Sie bestanden aus amalgamiertem Zinkstab, der in 1 prozentige Zinksulfatgelatine tauchte. Von den mit 0,9prozentiger Kochsalzlösung gekneteten Tonkappen wurde je ein ebenfalls mit physiologischer Kochsalzlösung durchnäßter Baumwollfaden um die Enden des Muskelstreifens geschlungen. Es wurden nur isotonische Zuckungskurven registriert.

Als Stromquelle für die Reizung mit konstantem Strom diente der Stadtstrom, der durch Lampen- und Drahtwiderstände bis auf 30—55 Volt abgeschwächt wurde. Ströme von geringerer Voltzahl waren stets unwirksam, auch 30 Volt oft noch unterschwellig. Bei 40—50 Volt reagierten fast alle Muskelstreifen wenigstens mit einer Öffnungszuckung. Aber selbst die mit hohen Stromstärken erhaltenen Kontraktionen waren sehr klein und die Verkürzung betrug nur wenige Prozent der Anfangslänge. Die Ermüdung setzt ziemlich rasch ein. Selten lassen sich mehr als etwa 5 gleiche Kontraktionen auf gleich starke Reize erhalten.

Der Muskel spricht sowohl auf Schließung und Öffnung wie auf das Durchströmen des konstanten Stromes an. Die Gestalt der Schließungs- und der Öffnungskontraktion ist identisch, ihr Verlauf gleicht der mit faradischer Reizung erhaltenen auf Fig. 4 wiedergegebenen Kurve.

Nach einer längeren Latenz setzt langsam die Kontraktion ein, es folgt ein steilerer Anstieg, der wieder langsamer in die Ruhelage

1) E. Sertoli, Contribution à la physiologie générale des muscles lisses. Archives italiennes de biologie. 1883. Bd. 3. S. 78.

übergeht. Die Dauer der Crescente ist verschieden, aber stets beträgt sie mehrere Sekunden. Auf die Verkürzungsperiode folgt eine sehr langsame nahezu gradlinig verlaufende Wiederverlängerung. Der Hebel erreicht die Abszisse erst nach 1/2 bis mehreren Minuten. Das Verhältnis von Crescente zu Decrescente betrug im Minimum 1 : 4 1/2 (8,2 Sekunden: 35 Sekunden bei einer Schließungszuckung; 37 Grad C, 50 Volt und 5 g Belastung). Nicht selten fehlt die Decrescente vollständig, das Präparat geht unter dem Einfluß des elektrischen Reizes

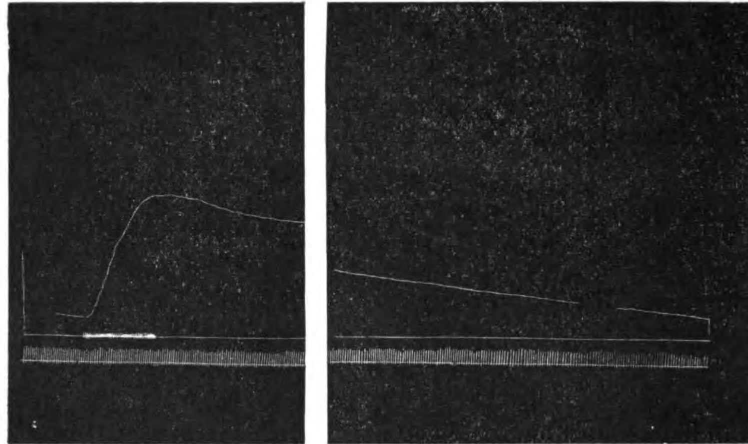


Fig. 4.

Hebelvergrößerung = 25 fach, Markierung = 1/5 Sekunde. Temp 39°, Belastung 5 g. Faradische Reizung. 6 Volt im I-Kreis, 0 cm Rollenabstand. Zwischen den beiden Teilen der Kurve fehlt ein Zeitraum von 30 Sekunden.

lediglich in einen Zustand von höherem Tonus über. Die Reizschwelle für die Öffnungskontraktion liegt bei niederen Stromstärken als für die Schließungskontraktion. Ehe diese auftritt, jedoch bei Stromstärken, die schon regelmäßig eine Öffnungskontraktion bewirken, folgt auf die Schließung des Stromes mit langer Latenz von 0,7 — etwa 3 Sekunden eine geringe langsam verlaufende Erschlaffung des Muskels (vgl. Fig. 5), die auch bei Muskeln, deren Tonus durch Einlegen in eine Atropin-Ringerlösung 1 : 30 000 aufgehoben war, beobachtet wurde. Diese Tonusabnahme glatter Muskeln wurde schon von Winkler[1]) am Froschmagenmuskel, von Sertoli[2]) und de Zilwa am Retractor penis gesehen.

1) H. Winkler, Ein Beitrag zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflügers Arch. 1898. Bd. 71. S. 357.

2) Sertoli, de Zilwa, loc. cit.

Die Latenzzeit ist sehr groß, aber bei den einzelnen Präparaten ist sie nicht ganz konstant. Die der Schließungskontraktion ist größer (0,8 Sekunden) als die der Öffnungskontraktion (im Durchschnitt von 20 Versuchen bei 35—40 Grad C 0,47 Sekunden, im Minimum 0,2 Sekunden[1]). Eine Abhängigkeit der Latenz von der Stromstärke

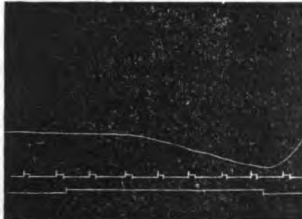


Fig. 5.
Zeitmarkierung 2 Sekunden, Temperatur 37 ° C, Belastung 4 g. Tonusabnahme durch konstanten Strom (35 Volt).

und -dauer ließ sich nicht feststellen. Die Temperatur dagegen hatte einen konstanten Einfluß. So betrug die Latenzzeit für die Öffnungskontraktion bei einem mit 4 g belasteten und mit 45 Volt gereizten Muskel

bei 32	Grad	—	0,82 Sek.
„ 35	„	—	0,62 „
„ 40	„	—	0,29 „

Unterhalb 29—30 Grad C waren alle Präparate gegen Reizung mit konstantem Strom unempfindlich, die obere Grenze der elektrischen Erregbarkeit wurde nicht festgestellt.

Mit Induktionseinzelschlägen konnten, wie erwähnt, keine Kontraktionen erzielt werden, während die bei kurzer tetanischer Reizung erhaltenen Kurven die gleiche Form hatten wie die bei konstantem Strom registrierten. Die Latenz betrug bei 7 Beobachtungen bei 35—40 Grad im Durchschnitt 1,1 Sekunden (Einthoven fand bei faradischer Reizung des Vagus eine Latenz von 1,2—1,3 Sekunden). Die Latenz ist auch bei Induktionsströmen bei tiefen Temperaturen größer als bei hohen: Muskel, 5 g Belastung, im I-Strom 6 Volt, 0 cm Rollenabstand

bei 43	Grad	—	0,96 Sek.
„ 37	„	—	1,42 „
„ 33	„	—	1,97 „

Genauere Bestimmungen über die direkte elektrische Erregbarkeit der Bronchialmuskeln liegen bisher nicht vor. Einthoven stellte fest, daß bei der queren Durchströmung der ganzen Lunge mit Induktions-

1) de Zilwa fand am Retractor penis als Latenzzeiten für die Schließungskontraktion 0,4, für die Öffnungskontraktion 0,2 Sekunden.

strömen eine von ihm nicht im einzelnen untersuchte Verengerung der Bronchien stattfindet. Kahn (l. c.) fand bei direkter faradischer Reizung der Trachea, daß die Muskulatur der pars membranacea eine Latenz von 3—4 Sekunden hat. Die bei ihm (S. 406) wiedergegebene, durch Registrierung des Trachealvolumens gewonnene Kontraktionskurve gleicht der in Fig. 4 abgebildeten Kurve der isolierten Bronchien.

Osmotischer Druck.

Die Bronchialmuskeln zeigen eine auffallende Empfindlichkeit gegenüber Störungen des osmotischen Gleichgewichtes, die sich in Tonusänderungen äußert. Wird der osmotische Druck der umgebenden Ringerlösung dadurch herabgesetzt, daß man in das Becherglas destilliertes Wasser von derselben Temperatur hinzufügt, so erfolgt eine sofort einsetzende, allmähliche Zunahme des Tonus. Um diese zu erzielen, braucht die Salzkonzentration der Spülflüssigkeit nur wenig herabgesetzt zu werden. Eine Verminderung um nur 10 Proz. bewirkt, wie Fig. 6 zeigt, eine beträchtliche Tonuszunahme. Die Geschwindigkeit derselben wächst sehr an, wenn die Verdünnung der Ringer-

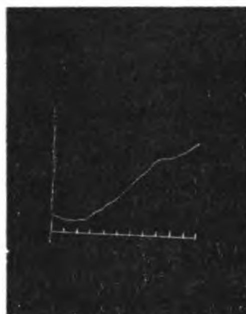


Fig. 6.

Präp. 7 Stunden alt, Belastg. 3 g. Temp. 37° C. Bei der Marke werden zu den 30 ccm Ringerlösung 3 ccm destill. Wasser hinzugefügt. Tonussteigerung.

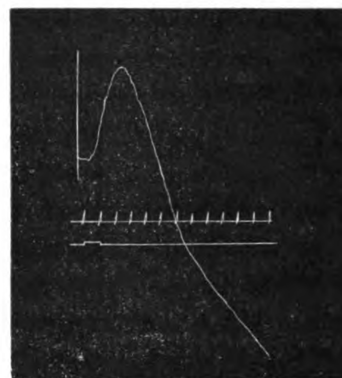


Fig. 7.

Präp. 7 Stunden alt, Belastg. 3½ g, Temp. 39,5° C. Bei der Marke wird die Ringerlösung mit gleich temperiertem dest. Wasser fortgespült.

lösung mit destilliertem Wasser weiter getrieben wird. Das Extrem eine sofortige kräftige Zusammenziehung, wird erreicht, sobald die ganze Ringerlösung durch destilliertes Wasser ersetzt wird. Und hierbei zeigt sich ein weiteres Phänomen (Fig. 7): der Muskel verharrt nicht in seinem Verkürzungszustand, sondern er geht nach kürzester Zeit in eine sehr starke Dehnung über. Er verhält sich also prinzipiell anders als der quergestreifte Muskel.

Gegen Vermehrung des osmotischen Druckes durch Steigerung der Salzkonzentration ist der Muskel viel weniger empfindlich. Bei Zusatz größerer Mengen hypertonischer Ringerlösung oder Kochsalzlösung folgt eine Dehnung des Muskels, die erst bei Zugabe stark konzentrierter Salzlösung erheblich wird. (Fig. 8.)

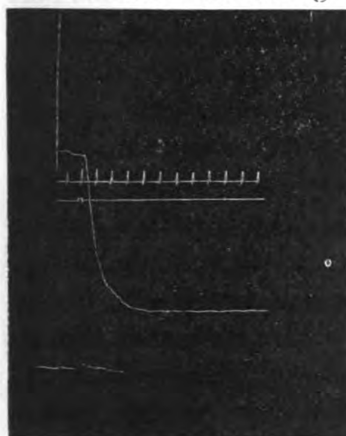


Fig. 8.

Präp. 26 Stunden alt, $2^1/_4$ g Belastung. Temp. 37,7 °. Zugabe von 6 ccm 10proz. NaCl-Lösung. Dehnung.

Es ergibt sich hieraus, daß bei der Prüfung von chemischen Substanzen diese in isotonischer Flüssigkeit gelöst beizugeben sind, sobald die Lösungsmenge nicht sehr gering ist.

A priori ist es nicht ausgeschlossen, daß durch die Feuchtigkeitsverhältnisse der Atemluft oder deren Salzgehalt eine Verschiebung des osmotischen Gleichgewichts der die Bronchialmuskulatur umgebenden Gewebsflüssigkeit und sekundär der Muskeln selbst stattfinden könnte, und daß durch osmotische Faktoren eine Änderung der Weite der luftzuführenden Wege in vivo eintreten könnte. Die Antwort auf diese Frage läßt sich durch Versuche am isolierten Organ natürlich nicht geben.

Wirkung der Ionen.

Alle Salze wurden aus dem oben angegebenen Grunde in isotonischer Lösung zugefügt. Die Isotonie wurde teils nach den Overtonschen Untersuchungen[1]) auf 0,9 proz. Kochsalzisotonie umgerechnet, teils wurden die von Hamburger[2]) an der Blutkörperchenmethode für Säugetiererythrocyten als isoton erkannten Konzentrationen verwandt, teils wurde, wenn sonst keine Angaben vorlagen, die Isotonie nach den de Vriesschen isotonischen Koeffizienten berechnet.

Ein Überblick der untersuchten Anionen und Kationen zeigt die bei so zahlreichen biologischen Experimenten festgelegte relative Unwirksamkeit der Anionen und die Abhängigkeit der Wirkungsstärke der Kationen von ihrer Wertigkeit.

Die Anionen wurden als Na-Salz zugesetzt. Das Maximum der zugefügten Menge Salzlösung betrug bei allen Salzen $^1/_3$ der Spül-

1) E. Overton, Beiträge zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie. I und II. Pflügers Archiv 1902. Bd. 92., S. 115 und 346.

2) H. J. Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden 1902.

flüssigkeit; ob die Salze in größeren Quantitäten wirken, wurde nicht untersucht. Ohne jeden Einfluß auf den Tonus des Präparates sind Cl, Br und NO_3; ebenso wie I hat NO_2 schon bei Zugabe von 10 Proz. der Gesamtflüssigkeit eine deutliche Tonussteigerung zur Folge. Die kräftigste Wirkung unter den Anionen äußert SCN, schon 1 ccm der isosmotischen Lösung verursacht Tonussteigerung des Muskels. Die Kontraktion auf Natriumjodid und -nitrit ist mit Rücksicht auf die therapeutische Verwendung dieser Salze beim Asthma bronchiale auffallend und es ist wohl sicher, daß der therapeutisch günstige Effekt nicht auf einer direkten Muskelwirkung beruhen wird. Hierzu sei bemerkt, daß vor kurzem dagegen Pal[1]) berichtete, daß der experimentelle Pepton-Bronchospasmus des Meerschweinchens durch Jodnatrium und Rhodannatrium sowie Natriumnitrit gelöst wird.

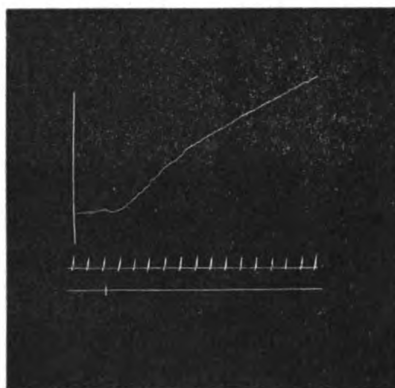


Fig. 9.
Präp. 8 Stunden alt. Belastung 4,5 g, Temper. 39,6°. Zugabe von 6 ccm 2,0 proz. Na I-Lösung.



Fig. 10.
Präp. 1½ Stunden alt, Belastung ? Temp. 39,1°. Zugabe von 6 ccm 1,1 proz. $NaNO_2$-Lösung.

Die Kationen sind, wie erwähnt, in der Wirkungsintensität abhängig von ihrer Wertigkeit. Die I-wertigen sind gar nicht oder nur wenig wirksam, die II-wertigen haben alle einen sehr ausgesprochenen Einfluß auf den Muskeltonus. In der Reihe der I-wertigen Kationen sind Na und Li ganz ohne Wirkung, NH_4 hat eine mäßige Tonusabnahme, K hat eine ebenfalls nicht sehr starke Zunahme zur

1) J. Pal, Über toxische Reaktionen der Coronararterien und Bronchien. Deutsche medizinische Wochenschrift 1912. S. 5.

Folge. (Vgl. Fig. 11 und 12.) Vielleicht dürfte die günstige Wirkung des Ammoniumchlorides als Expectorans mit auf seiner broncho-dilatorischen Wirkung beruhen.

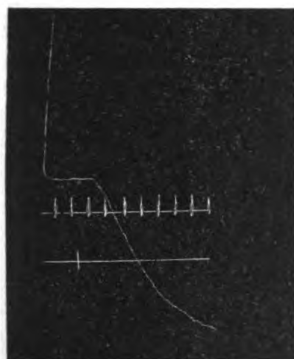


Fig. 11.
Präp. 31 Stunden alt. Belastung 1,25 g. Temp. 38°. Zugabe von 6 ccm 0,8 proz. NH_4Cl-Lösung.

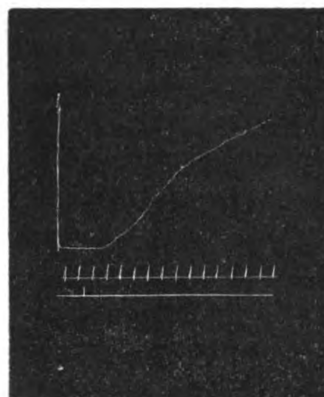


Fig. 12.
Präp. 1 Stunde alt. Belastung 1,75 g Temp. 39,8°. Zugabe von 6 ccm 1,1 proz. KCl-Lösung.

Alle II-wertigen Kationen haben einen recht starken Einfluß auf den Tonus der Bronchialmuskeln. Die Richtung der Tonusänderung ist verschieden; auf Mg, das relativ am unwirksamsten ist, nimmt der Muskel an Länge zu, auf Sr, Ca und Ba verkürzt er sich und zwar verläuft die Verkürzung sehr viel schneller als bei den Anionen. Die Grenzdosen liegen bei den 3 letztgenannten Kationen bei recht kleinen Werten. So bewirkt, wie Fig. 13 zeigt, isotonische Kalziumchloridlösung, in der Menge von $^1/_{30}$ des Volumens der Ringerlösung dieser zugesetzt, einen kräftigen Tonusanstieg (der Ca-Gehalt der Spülflüssigkeit wurde in diesem Versuch um etwa das 4fache vermehrt). Das wirksamste Kation ist Baryum, in einem Falle führten 10 mg Ba, zu 30 ccm Ringerlösung gebracht, eine sehr starke Tonuszunahme herbei. Dixon und Brodie fanden mit ihrer Lungenplethysmographie ebenfalls das Baryum als sehr wirksam, andere der hier angeführten Ionen wurden von ihnen nicht geprüft.

Die individuellen Schwankungen in der Reaktionsintensität sind bei den einzelnen Präparaten zu groß, als daß sich eine bindende Skala der Wirkungsstärke der Anionen und Kationen aufstellen ließe. Das Gesamtresultat läßt sich aber doch mit einiger Sicherheit in folgendem Schema zum Ausdruck bringen:

Anionen: Cl, Br, NO_3 →, NO_2, I ↗, SCN ↑
I-wertige Kationen: Na, Li →, NH_4 ↘, K ↗.
II- " " Mg ↘, Sr, Ca ↗, Ba ↑.

Die Richtung der Pfeile soll den Einfluß auf den Tonus andeuten, die Winkelrichtung der Pfeile gibt die Geschwindigkeit der Tonusschwankungen wieder (→ = unwirksam). Dieses Schema, bei dem sich durch eingehendere Versuche die Stellung einzelner Ionen wohl noch etwas ändern würde, läßt zur Genüge erkennen, daß die Ionen in ihrem Einfluß auf die Bronchialmuskeln dieselbe Reihenfolge zeigen, wie sie aus ihrem Verhalten gegen Kolloide und aus manchen biologischen Versuchen bekannt ist. Nach Höber[1]) und Pauli wird die Fällung von Eiweiß in alkalischer Lösung von den Anionen gemäß der Reihe $Cl < NO_3 < Br < I < SCN$ gefördert. Lillie erhielt z. B. beim Studium an Flimmerepithelien dieselbe Reihe, nach demselben Autor gilt sie nach Umstellung von I und SCN auch für die Parthenogenese von Seeigeleiern usw. Nach Overton und Schwarz nimmt die Muskel- und Nervenerregbarkeit unter dem Einfluß der I-wertigen Kationen in folgender Reihe ab: $Na < Li < NH_4 < K$. Die II-wertigen Kationen fällen nach Porges und Neubauer Lezithin in der Reihe $Mg < Ca < Sr < Ba$. Eine ganz ähnliche Anordnung der Anionen und Kationen findet sich bei zahlreichen weiteren kolloid-chemischen und biologischen Versuchsreihen, betreffs der Einzelheiten sei auf Höber verwiesen.

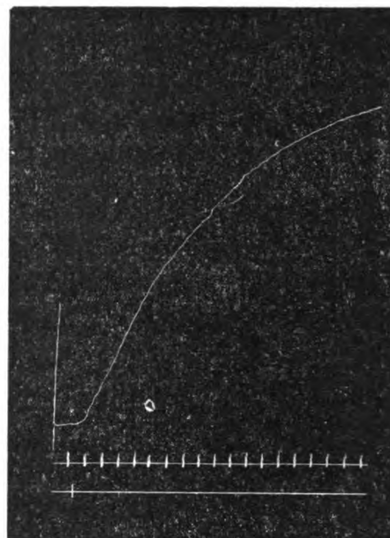


Fig 13.
Präp. 1 St. alt. Belastung 0,75 g. Temp. 38,4°. Zugabe von 1 ccm 1,2 proz. $CaCl_2$-Lösung.

Für die Tatsache, daß NH_4 und Mg aus der Reihe heraustreten und statt der Tonuszunahme eine starke Dehnung des Muskels bewirken, habe ich keine Erklärung.

Schließlich wurde noch der Einfluß der OH- und H-Ionen geprüft. Diese zeigen am Muskel eine antagonistische Wirkung. Wasserstoffionen erschlaffen den Muskel; diese Wirkung äußert sich schon

1) Die folgenden Daten stammen aus R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. 3. Aufl. Leipzig 1911.

auf Zusatz von 1—2 ccm $^{1}/_{10}$ normaler Salzsäure zu den 30 ccm Ringerlösung. Gleichzeitig mit der Tonuserschlaffung schädigen die H-Ionen den Muskel und er spricht auf tonussteigernde Substanzen nicht mehr an. Die Hydroxylionen haben im Gegensatz zu den H-Ionen einen den Muskeltonus kräftig steigernden Effekt. Der Muskel ist gegen die OH-Wirkung sehr empfindlich, denn fügt man von der $^{1}/_{10}$ normalen NaOH-Lösung etwa 1 Proz. zu der Spülflüssigkeit hinzu, so steigt der Tonus rasch an.

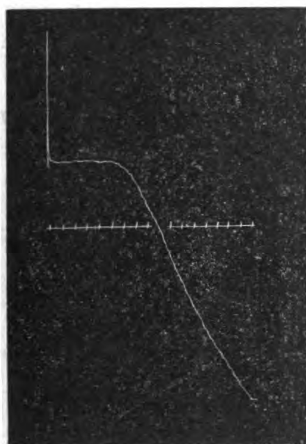


Fig. 14.
Präp. 2 Std. alt, Belastung 3 g, Temp. 37,8°, 2 ccm $^{1}/_{10}$ normal HCl zu 30 ccm RL.

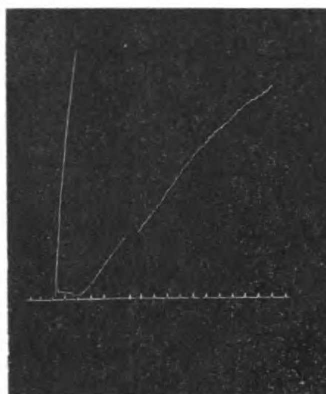


Fig. 15.
Präp. 27 Std. alt, Belastung 5 g, Temp. 38,1°, Zusatz von $^{1}/_{4}$ ccm $^{1}/_{10}$ normal NaOH zu 30 ccm RL. Am Anfang des Tonusanstieges ist die Trommel etwas verschoben.

Wegen dieser Empfindlichkeit der Muskeln gegen Säure und Alkali ist auf genaue Neutralität der Lösungen chemischer Substanzen, die auf den Muskel wirken sollen, zu achten.

Gase.

Wird statt der durch das Becherglas geleiteten Luft Wasserstoff zugeführt, so bleibt der Tonus in den meisten Fällen unverändert, häufig sinkt er ab, dagegen findet sich nie ein starker Anstieg. Die Erstickung durch Sauerstoffmangel führt also zu keiner stärkeren Tonuszunahme. Die Kohlensäure bewirkt hingegen fast regelmäßig eine Kontraktion. Diese ist bei Durchleiten eines Gemisches von 20 Kohlensäure und 80 Sauerstoff noch sehr ausgesprochen, 50 proz. Kohlensäure hat eine augenblickliche starke Tonussteigerung zur Folge. Durch Fortwaschen der CO_2 mit Luft geht das Präparat in größere Dehnung über, diese stellt sich aber auch fast

regelmäßig dann ein, wenn stärkere Kohlensäure-Tension für längere Zeit in der Ringerlösung unterhalten wird. (Vgl. Fig. 16.)

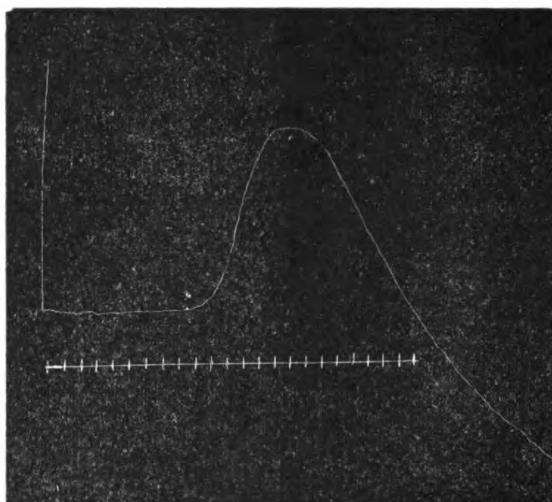


Fig. 16.
Präp. 6 Std. alt, Belastung ? Temp. 40 °.
Durchleitung von Kohlensäure durch die Ringerlösung.

Bei Durchleiten reiner Kohlensäure tritt nicht selten nur eine Tonusabnahme ohne Kontraktion auf, bei Zumengung von Sauerstoff oder Luft zu der CO_2 fehlt dagegen diese anfängliche Kontraktion nie. Wahrscheinlich ist die Erschlaffung ein Ausdruck der Erstickung, da sie ja häufig auch bei Wasserstoffdurchleitung beobachet wird.

Die direkte konstriktorische Wirkung der Kohlensäure auf die Bronchien wurde von Dixon und Brodie in einem Falle gesehen, die Tension der Kohlensäure ist nicht angegeben; Einthoven vermißte eine Kohlensäurewirkung nach Vagotomie, Kahn sah Zusammenziehung der Trachealmuskulatur bei Asphyxie, auch nach Ausschaltung des Vaguszentrums.

Ähnlich wie Kohlensäure hat auch Ammoniak, in Gasform durch die Flüssigkeit oder durch eine feuchte Kammer geleitet oder in wässeriger Lösung der Flüssigkeit zugesetzt, eine komplexe Wirkung: erst tritt Tonusznahme, dann starke Abnahme ein. Aber diese Kurvenform ist nicht ganz regelmäßig, oft ist die Anfangskontraktion gering oder es fehlt die sekundäre Erschlaffung. Diese Inkonstanz erklärt sich wohl aus dem Antagonismus von 2 Kräften, von denen die eine von den tonussteigernden OH-Ionen, die andere von den tonusherabsetzenden NH_4-Ionen gebildet wird.

Narkotika.

Die Wirkung der Narkotika ist keine einheitliche und es lassen sich folgende drei Typen aufstellen, deren Repräsentanten der Äther, das Chloroform und der Alkohol sind. Der Äther hat sowohl in Dampfform wie in Ringerlösung gelöst in das Becherglas gegeben eine reine Erschlaffung des Muskels zur Folge. Chloroform dagegen bewirkt stets eine starke Vermehrung des Tonus, auf diese folgt gelegentlich eine geringe Wiederausdehnung, die aber die Anfangswerte selten erreicht oder überschreitet. Die Schwellenwerte für Äther und Chloroform liegen bei recht niedrigen Dosen [1]). 0,3 Vol. Proz. Äther ist etwa der Grenzwert; 0,6 Vol. Proz. wirkt kräftig tonusherabsetzend, wie Fig. 17 zeigt. Gegen Chloroform ist der Muskel etwa ebenso empfindlich und 0,8 Vol. Proz. genügen, um die auf Fig. 18 wiedergegebene starke Tonussteigerung herbeizuführen.

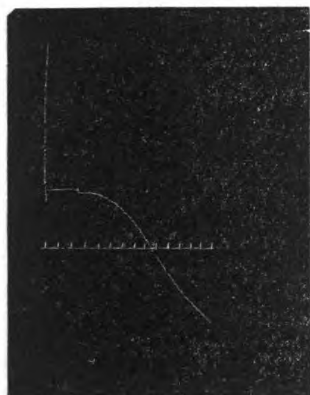


Fig. 17.
Präp. 1 Std. alt, Belastung 4,2 g, Tem. 39,0°, 5 ccm 4 proz. Äther-RL zu 30 ccm RL = 0,57 Vol. Proz. Äther.



Fig. 18.
Präp. 2 Std. alt, Belastung 1,5 g Tem. 39,1°, 5 ccm 0,6 proz. Chloroform-RL zu 30 ccm RL = 0,85 Vol. Proz.

Da nach den Untersuchungen von Spenzer [2]) und Rosenfeld [3]) der Gehalt der Respirationsluft an Äther und Chloroform zur Erzielung einer vollen Narkose etwa 0,35 Vol. Proz. Äther resp. 1,0 Vol.

1) Auch hier sei darauf hingewiesen, daß nicht alle Muskelpräparate die gleichen Schwellenwerte besitzen. Im folgenden sind die Minimal-Schwellenwerte mitgeteilt.

2) J. G. Spenzer. Über den Grad der Äthernarkose im Verhältnis zur Menge des eingeatmeten Ätherdampfes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1894. Bd. 33. S. 407.

3) M. Rosenfeld. Über die Chloroformnarkose bei bestimmtem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen. ibidem 1896. Bd. 37. S. 52.

Proz. Chloroform dauernd betragen muß, ist bei der raschen Diffusionsgeschwindigkeit von Äther und Chloroform in die Gewebe anzunehmen, daß die Bronchialmuskulatur bei der Inhalationsnarkose regelmäßig Änderungen ihres Tonus zeigt, d. h. daß sich die Luftwege bei Chloroformnarkose verengern, bei Äthernarkose erweitern. Genauere experimentelle Untersuchungen über diese Frage fehlen; bei leichter Chloroformnarkose fand Einthoven keine Veränderungen der Weite der Bronchien. Dixon und Brodie geben sowohl für Chloroform wie für Äther und das unten erwähnte Urethan eine leichte bronchodilatorische Wirkung an.

Alkohol, der Vertreter des dritten Typus, hat bei einer Konzentration von mehr als etwa 2 Proz. eine tonussteigernde Wirkung, auf

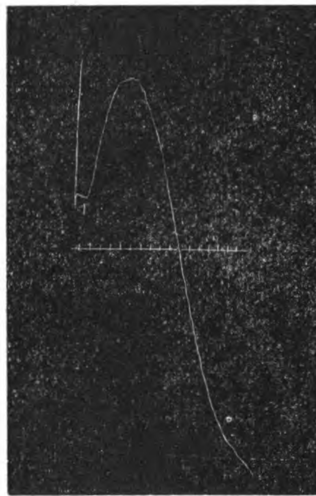


Fig. 19.

Päp. 3 Std. alt, Belastung 1,2 g, Temp. 37,0 , 4 ccm 5 proz. Chloralhydrat-Ringerlösung zu 30 ccm = 0,6 Proz.

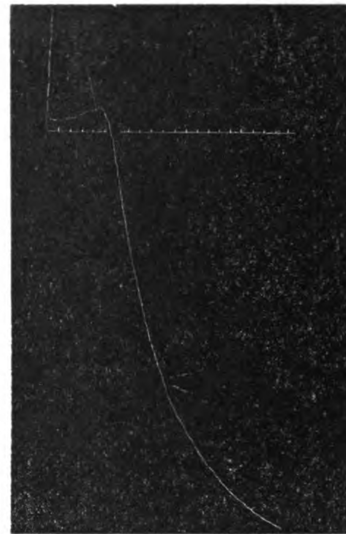


Fig. 20.

Präp. 25 Std. alt, Belastung 4 g, Temp. 38,2°, 6 ccm 10 proz. Äthylurethan in 0,9 proz. NaCl-Lösung = 1,7 Proz.

die regelmäßig eine starke Senkung erfolgt, so daß der Hebel die Abszisse überschreitet und die ursprüngliche Ausdehnung des Muskelbandes vergrößert ist. Der Alkoholwirkung gleicht die des Chloralhydrats, doch tritt die Chloralhydratwirkung schon bei kleineren Dosen hervor (Schwelle bei etwa 1/3 Proz.). Einen reinen tonusherabsetzenden kräftigen Effekt hat das Äthylurethan. Schon bei 1/2 prozentiger Lösung kommt es zu starker Tonusabnahme. Der Einfluß einer 1,7 prozentigen Lösung ist in Figur 20 wiedergegeben. — Alle erschlaffenden Narkotika verhindern die nachträgliche Kontraktion

auf tonussteigernde Stoffe. Das Äthylurethan scheint mir nach meinen Versuchen besonders geeignet, in der Therapie des Asthma als Narkotikum verwendet zu werden.

Alkaloide.

Die Alkaloide haben eine einfache tonussteigernde oder herabsetzende Wirkung. Die Änderung des Tonus ist keine vorübergehende, auch bei langandauernder Wirkung der Alkaloide folgt kein Wiederabsinken des neuen Tonus. Auffallend ist, daß die Alkaloidwirkung auch nicht durch Auswaschen reversibel wird. Auf Ausspülen des Becherglases mit frischer gleich temperierter Ringerlösung zeigt der

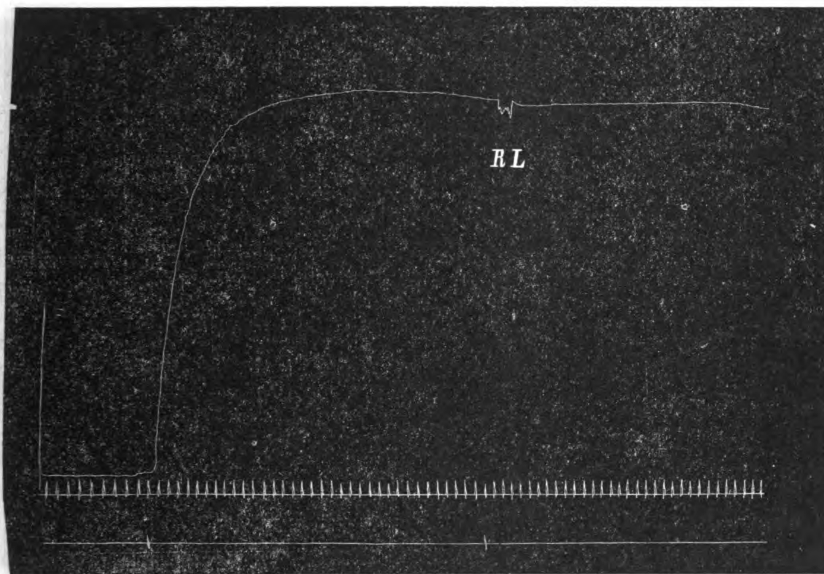


Fig. 21.

Präp. 7 Std. alt, Belastung 4 g, Temperatur 38,0°. Bei der ersten Marke werden 2 mg Pilok. HCl in 0,4 ccm zu 30 ccm RL zugegeben = 1 : 15000. Bei RL wird die Pilokarpinhaltige Lösung mit frischer Ringerlösung fortgespült.

Tonus meist gar keine oder doch nur ganz geringe Tendenz, zur Anfangsgröße zurückzukehren (cf. Versuch 21). Aus diesem Grunde ist der Muskelstreifen nur für jeweils einen Versuch zu gebrauchen und zu quantitativer Auswertung der an ihm wirksamen Alkaloide ist das Präparat weniger geeignet.

Tonussteigernd wirken Muskarin (aus Cholin dargestelltes salzsaures M.) und Pilokarpin (salzsaures P. von Merck) und zwar ist die Wirksamkeit beider Alkaloide annähernd gleich stark, beide bringen schon bei 1 : 1000000 die Muskulatur zur Tonuszunahme.

Bei größeren Dosen (1 : 15—30 000) verläuft diese sehr schnell, und die Verkürzung des Präparates kann bis zu 20—30 Proz. der Anfangslänge erreichen. (Wenn wir die Alkaloide auf vollkommen tonusfreie Präparate einwirken lassen könnten, würde die Kontraktion auf sehr viel höhere Prozentwerte ansteigen.)

Nie findet sich am isolierten Bronchialmuskel die von Dixon und Brodie bei Muskarin und Pilokarpin häufig beobachtete anfängliche Dilatation; vielleicht wird dieselbe durch die vasomotorischen, von den Alkaloiden verursachten Störungen vorgetäuscht. Ebenso wie Muskarin und Pilokarpin bringt Arekolin (Arek. hydrochl. von Merck) den Bronchialmuskel zur Kontraktion, seine Wirksamkeit scheint eine noch etwas größere zu sein. Die Latenzzeit der drei kontrahierenden Alkaloide beträgt bei großen Dosen etwa 2—3 Sekunden. Außer bei ihnen sahen Dixon und Brodie noch bei Veratrin und Physostigmin Verengerung der Bronchialwege. Physostigmin war wirksamer selbst als Pilokarpin. Der isolierte Bronchialmuskel des Rindes wird dagegen von diesen Alkaloiden in starker Konzentration (1 : 3000) nicht im geringsten beeinflußt. Auch Protoveratrin, das bekanntlich beim Warmblüter asthmaartige Anfälle von Dyspnoe hervorruft, hat keine direkte Wirkung auf den Bronchialmuskel. 2 mg z. B. erwiesen sich an einem Präparat, das später auf 1 mg Pilokarpin die typische Kontraktion gab, als unwirksam.

Bei den Versuchen, die Wirkung der drei tonussteigernden Alkaloide durch Auswaschen mit Ringerlösung reversibel zu machen, zeigte sich mehrere Male eine eigenartige Erscheinung. Schon oben wurde erwähnt, daß es nicht gelingt, durch Wegspülen des Alkaloids die Tonussteigerung zu beseitigen. Im Gegenteil fand öfters mit dem Ausspülen des Becherglases (durch gleich schnelles Absaugen vom Boden des Becherglases und Zugeben gleich warmer Ringerlösung in das Glas) eine deutliche erneute Kontraktion des Muskels statt, wie in Fig. 22 bei einem Arekolinversuch und Fig. 23 weniger deutlich bei einem Pilokarpinversuch zu sehen ist.

Es muß aber hinzugefügt werden, daß der erneute Anstieg keineswegs regelmäßig erfolgt (so z. B. hatte die Spülung in dem auf Fig. 21 wiedergegebenen Falle keine Kontraktion zur Folge), zum Teil wohl deshalb nicht, weil die Tonusvermehrung unter dem Alkaloideinfluß meist eine maximale ist, was sich auch darin äußert, daß selten eine zweite Alkaloidzugabe eine weitere Kontraktionssteigerung bewirkt. Eine Fehlerquelle könnte in dem Temperaturwechsel der Spülflüssigkeit liegen. Eine Temperaturdifferenz um einige Zehntel-

Grade läßt sich auch bei möglichster Temperaturgleichheit der zufließenden Ringerlösung mit der abfließenden alkaloidhaltigen nicht vermeiden. Aber langsame Temperaturänderung hat nach den oben mitgeteilten Resultaten mit thermischer Reizung nur Tonusabnahme zur Folge, eine rasche, die Steigerung verursachen könnte, läßt sich leicht vermeiden. Da nun weiter das Wiederansteigen nur bei Auswaschversuchen mit den drei Alkaloiden, sonst aber nicht, zur Beobachtung kam, bin ich geneigt, es für eine spezifische Funktion derselben zu

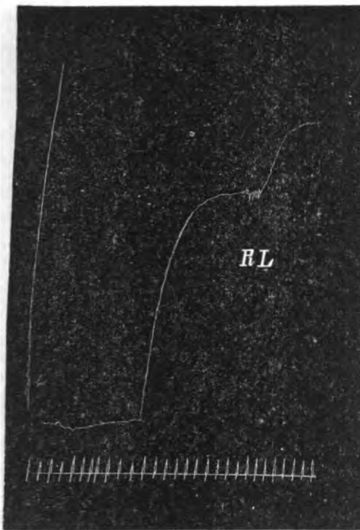


Fig. 22.
Präp. 6 Std. alt, Belastung ?. Temp. 39,7 °. 1/2 mg Arekolin HCl in 0,5 ccm. Bei RL Spülung mit frischer Ringerlösung.

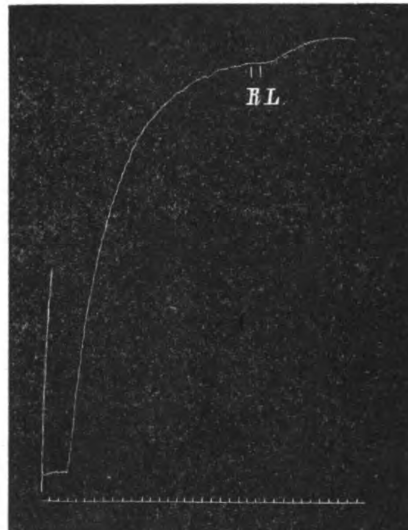


Fig. 23.
Präp. 1 Std, alt, Belastung ? 1 mg Pilokarpin HCl in 0,2 bei RL Spülung mit frischer Ringerlösung.

halten. Und die Erklärung dürfte in der Tatsache liegen, daß ebenso wie das Muskarin [1]) auch das Pilokarpin und Arekolin Reizgifte sind und ihre Wirksamkeit während des Ausgleiches eines zwischen reagierendem Element und Umgebung bestehenden Gefälles äußern. Der erste Anstieg des Muskeltonus erfolgt bis zur Herstellung des Gleichgewichtes zwischen Alkaloidgehalt der Muskelzelle und der Ringerlösung und solange dies Gleichgewicht nicht gestört wird, ändert sich der Tonus nicht mehr. Sobald aber durch Fortnahme des Giftes aus der Umgebung, d. h. durch Fortspülen der alkaloidhaltigen Ringerlösung, ein neues Konzentrationsgefäll und zwar in der umgekehrten

1) W. Straub, Zur Kinetik der Muskarinwirkung und des Antagonismus Muskarin-Atropin, Pflügers Archiv 1907, Bd. 119, S. 127.

Richtung — von der Zelle zur Umgebung — gesetzt ist, so tritt eine weitere Kontraktion der Muskelelemente auf, wenn nicht schon durch die erste Giftreizung der Muskel maximal gekürzt war.

Die am kräftigsten tonusherabsetzenden Alkaloide sind das Atropin (A. sulf. Merck) und Adrenalin (Suprarenin. HCl synthetikum). Beide äußern diese Wirkung schon bei Konzentrationen von 1:3000000, bei größeren Mengen verläuft die Muskeldehnung, wie auf Fig. 24 und 25 wiedergegeben ist, sehr rasch und sie erreicht hohe Grade,



Fig. 24.
Präp. 8 Std. alt, Belastung 2 3/4 g, Temp. 37,5 °; 1 mg Atr. sulf. in 0,2 ccm = 1:30000.

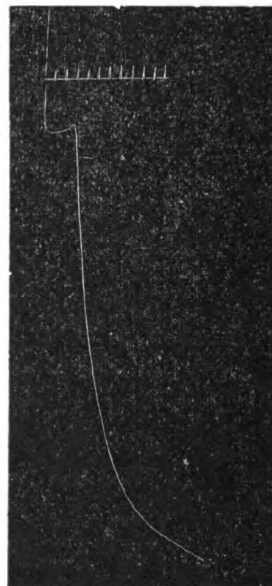


Fig. 25.
Präp. 5 Std. alt, Belastung 2 3/4 g, Temp. 37,0°; Zugabe von 1/10 mg Supraren HCl (neutralisiert) = 1:300000. Zu den 30 ccm RL sind 3 ccm Rinderserum als Oxydationsschutz gegen Zerstörung des Adrenalins zugesetzt.

denn der Muskel kann sich um mehr als die Hälfte der Anfangslänge ausdehnen. Beide Substanzen lassen den durch die drei erstgenannten Alkaloide gesteigerten Tonus absinken, das Adrenalin weniger vollkommen wie das Atropin. Die bronchodilatorische Wirkung des Atropin war schon durch Einthoven bekannt; der Einfluß des Adrenalin auf den durch Muskarin gesteigerten Tonus wurde ganz kürzlich von Januschke und Pollak [1]) mit der Dixon- und Brodieschen Versuchsanordnung gezeigt, nachdem Kahn schon früher

1) H. Januschke und L. Pollack, Zur Pharmakologie der Bronchialmuskulatur, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 66, S. 205.

die erschlaffende Wirkung des Adrenalin auf die Trachealmuskulatur gefunden hatte.

Kokain (Kokain. HCl. Merck) bringt ebenfalls das Präparat zu starker Erschlaffung, aber es ist viel weniger wirksam als das Atropin und Adrenalin. Bei 1 : 1000 zeichnet der Muskel Kurven, die ganz der Adrenalinkurve gleichen (vgl. Fig. 26). Diese bisher unbekannte [1]) Wirkung des Kokains auf den Bronchialmuskeltonus läßt es sehr wahrscheinlich erscheinen, daß dieses in so vielen Asthmamitteln enthaltene Alkaloid seine günstigen Eigenschaften weniger durch Unterdrücken nervöser Reflexvorgänge, sondern besonders durch seinen direkten Angriff an der Muskulatur selbst äußert. Bei etwa derselben Dosis wie das Kokain hat weiter das Chinin, das seinerzeit von Trousseau in die Asthmatherapie eingeführt wurde, eine tonuserschlaffende Wirkung. Der Kurvenverlauf ist wieder von dem des Adrenalin nicht prinzipiell verschieden. In dem Alkaloid der Ipecacuanhawurzel, dem Emetin (E. HCl. von Merck) besitzen wir ein weiteres (neben dem Ammoniumchlorid) bronchodilatierendes Expektorans. Aber die Grenzwerte liegen bei zu großen Dosen, als daß diese die Bronchien erweiternde Wirkung des Emetin zur Erklärung der Expektoranswirkung herangezogen werden könnte. Erst 1 : 3000 löst die Pilokarpinkontraktion.

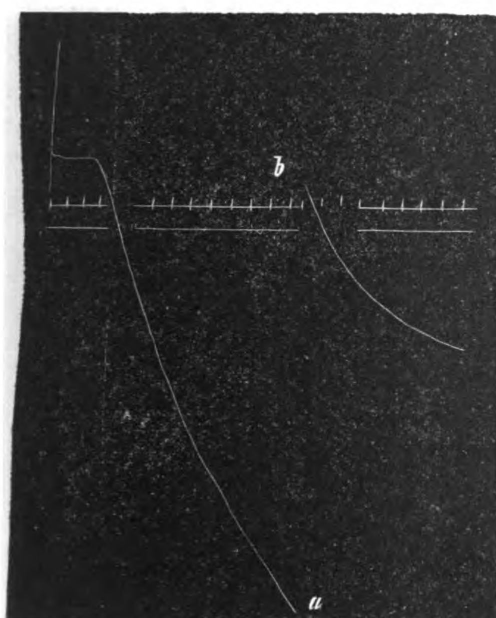


Fig. 26.
Präp. 28 Stunden alt, Belastung 4 g, Temp. 41,0°; 30 mg Kokain HCl zu 30 ccm RL = 1 : 1000. Zwischen a und b wurde der Hebel verstellt.

Ebensowenig kommt die muskelerschlaffende Wirkung des Morphins für eine Erklärung seines Einflusses auf asthmatische Zustände in Betracht, denn erst bei 1 : 1000 geht der Bronchialmuskel in Erschlaffung über. Zudem ist zu bemerken, daß Dixon und Brodie mit ihrer Methode auf Injektion großer Morphindosen Kon-

1) Inzwischen ist die bronchodilatierende Wirkung des Kokain ebenso wie des Koffein (siehe weiter unten) auch von Pal bei künstlichem Bronchospasmus des Meerschweinchens beobachtet worden.

striktion der Bronchien sahen. Strychnin hat dieselbe Wirkung wie Morphin. Nikotin (Nicotin. HCl. u. tartar.), das nach Einthoven den konstriktorischen Effekt der Vagusreizung lähmt, hat auf den isolierten Muskel keinerlei Einfluß (1 : 1000), ebensowenig das aus der Asthmatherapie bekannte Lobelin (Lob. sulf. Merck). Bei Dixon und Brodie erweiterte ätherische Lobeliatinktur die Bronchien. Wirkungslos sind weiter Strophanthin und Curarin.

Koffein (Koff. natrio-salicylicum) hat in großen Dosen (1 : 1000) einen der Alkoholwirkung ähnlichen Effekt, es bringt den Muskel zunächst zu mäßiger Verkürzung, diese geht sekundär nach wenigen Minuten in eine weitgehende Erschlaffung über.

Schließlich sei noch erwähnt, daß mit Rücksicht auf die Mitbeteiligung der glatten Bronchialmuskeln bei den Symptomen des anaphylaktischen Shoks mancher Tiere die Reaktion von zwei mit dem anaphylaktischen Shok in Zusammenhang gebrachten Substanzen geprüft wurde. Biedl und Kraus[1]) stellten an Meerschweinchen fest, daß das Pepton shokähnliche Symptome bewirkt, und Januschke und Pollack fanden die bronchokonstriktorische Wirkung auch bei der Katze. Dale[2]) führte die Peptonwirkung auf Anwesenheit des β-Imidazolylaethylamins, eines Histidinspaltproduktes, zurück, das ebenfalls Bronchialkrampf bei der Katze hervorruft. Beide Stoffe, das in frischer Lösung zur Anwendung gebrachte Pepton Witte und das β-I. — verwendet wurde syntetische, von Prof. Windaus dargestellte, Substanz und das Produkt von Hoffmann, La Roche & Co. — brachten den isolierten Bronchialmuskel des Rindes nicht zur Kontraktion.

Ein zusammenfassender Überblick über die von pharmakologischen und toxikologischen Gesichtspunkten aus wichtigeren am isolierten Rinderbronchialmuskel erhaltenen Resultate ergibt, daß die in der Therapie des asthmathischen Bronchospasmus verwendeten Anionen NO_3, NO_2 und I und das Kation Ca nicht primär an der Muskulatur eine Erschlaffung bewirken dürften, während für die die Expektoration fördernde Wirkung des Kation NH_4 eine Erklärungsmöglichkeit in seinem bronchodilatorischen Effekt liegt.

Da die Kohlensäure bei starker Tension fast regelmäßig Tonusabfall des isolierten Muskels verursacht, ist in ihr vielleicht einer der

1) A. Biedl, Innere Sekretion 1910, Berlin-Wien.

2) H. H. Dale und P. P. Laidlaw, The physiological action of β-Iminazolylethylamine. Journal of Physiology 1910—11, Bd. 41, S. 318.

den asthmatischen Anfall kupierenden Faktoren zu sehen (Wirkung der Asphyxie).

Die Narkotika Chloroform und Äther beeinflussen den Bronchialmuskel schon in Konzentrationen, die bei der Inhalationsanaesthesie in der Inspirationsluft gefunden werden; ersteres verengert, letzteres erweitert, ebenso wie Urethan, den Bronchus.

Unter den Alkaloiden verursachen diejenigen starke Tonussteigerung des Muskels, die ganz allgemeinpharmakologisch analog einer Reizung des Vagus wirken, und Atropin, dessen vaguslähmende Wirkung bekannt ist, setzt den Tonus kräftig herab und ist Antagonist der tonussteigernden Alkaloide. Außerdem erniedrigen einige als Sympathikus-Reizmittel bekannte Substanzen den Muskeltonus, Adrenalin, Kokain und wohl auch Koffein ist hier einzureihen [1]). Die sympathikotropen Mittel sind weniger starke Antagonisten der tonuserhöhenden Alkaloide als Atropin. Es bleibt unentschieden, ob der Effekt des Chinin und des therapeutisch als Bronchodilatator nicht in Betracht kommenden Morphin, Emetin und Strychnin auf atropinartiger Vaguslähmung oder adrenalinartiger Sympathikusreizung beruht oder ob sie eine direkte Wirkung auf die Muskelemente besitzen. Auf die „anaphylaktischen“ Gifte Pepton und β-Imidazolylaethylamin reagiert der Bronchialmuskel des Rindes nicht.

---

1) Hierzu ist zu bemerken, daß nach Dixon und Brodie bronchodilatierende Nerven im Vagus verlaufen. Ihr Ursprung ist jedoch noch unbekannt.

VIII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

8. Über Jodverteilung im syphilitischen Gewebe.

(3. Mitteilung[1])[2]) zur Pharmakologie des Jods.)

Von

Dr. O. Loeb,

Privatdozenten und Assistenten des Instituts.

Paul Ehrlichs[3]) bedeutsame Anregung, den Verteilungsmodus pharmakologisch wichtiger Substanzen zu studieren, dürfte speziell für die Pharmakologie des Jods nützlich sein, da uns Methoden zur Verfügung stehen, es in den Geweben exakt quantitativ zu bestimmen. In mehreren Arbeiten habe ich mich mit der Verteilung des Jods nach Zufuhr von Jodalkalien und lipoidlöslichen Jodverbindungen unter normalen und pathologischen Verhältnissen beschäftigt. Zunächst konnte ich zeigen, daß bei Zufuhr von Jodalkalien in den gesunden Organismus Gehirn, Rückenmark, Fett und Knochenmark gewöhnlich jodfrei bleiben, und die Muskeln den geringsten Jodgehalt aufweisen. Es folgen dann in aufsteigender Linie: Leber, Lymphdrüsen, Nieren und Speicheldrüsen, Lunge und Blut, das abgesehen von der Schilddrüse, immer an höchster Stelle steht. Stets übertrifft deren Jodgehalt wie schon Baumanns[4]) Entdeckung gezeigt hat, den der genannten

---

1) O. Loeb, Die Jodverteilung nach Einfuhr verschiedener Jodverbindungen. Arch. f. exp. Pathologie und Pharmakologie 56. 1907. S. 320.

2) O. Loeb und L. Michaud, Über die Verteilung des Jods b. tuberkulösen Tieren. Biochem. Ztschr. 3. 1907. S. 367.

3) Paul Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885. Ferner: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, Berlin 1904, S. 573—628: Über die Beziehungen von chem. Konstitution, Verteilung und pharmakologischer Wirkung.

4) Baumann: Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper, 1. Mitteil. Hoppe-Seylers Zeitschr. für physiolog. Chemie 21, S. 319 und S. 481 und 22, S. 1.

Gewebe um ein Vielfaches. Von den Velden[1]) und Takemura[2]), die wertvolle Beiträge zur Jodverteilung geliefert haben, konnten diese Befunde bestätigen. Die Resultate anderer Autoren habe ich in einer früheren Arbeit besprochen. Manche Angaben entziehen sich jeglicher Kritik.

Unverständlicherweise zitiert z. B. Boruttau[3]) Experimente Gallards, aus denen eine relativ starke Anhäufung von Jod im Gehirn gefolgert wird. In diesen Versuchen soll Jodkalium durch die geschorene Bauchhaut von Kaninchen resorbiert worden sein!

Boruttau selbst kommt nach eigenen Versuchen zu der Behauptung, daß, abgesehen von der Schilddrüse, in den lymphoiden Organen am meisten Jod zurückgehalten werde. Zunächst ist mir leider nichts über die von ihm angewandte Methodik, sowie etwaige Kontrollversuche bekannt geworden. Für die besondere Speicherungsfähigkeit der Lymphdrüsen will er drei Versuche ins Feld führen. Vor allem ist prinzipiell darauf hinzuweisen, daß man die Organotropie von chemischen Körpern nicht nach dem absoluten Gehalt der betreffenden Substanz in den einzelnen Organen beurteilen kann; denn es ist ohne weiteres klar, daß die angehäufte Menge abhängig ist von der Größe der Gabe und der Zeit seit ihrer Verabreichung, der Größe des Tieres und der einzelnen Organe. Ein einigermaßen klares Bild erhält man nur dann, wenn man den Gehalt gleicher Gewichtsmengen der verschiedenen Gewebe untereinander vergleicht. Dabei erhält man den besten Überblick, wenn man zum Vergleiche den Jodgehalt des Blutes als Standard-Wert annimmt. — Wenn dies Boruttau berücksichtigt hätte, würde ihm der Jodgehalt der Lymphdrüsen nicht weiter aufgefallen sein.[4])

Ich selbst habe mich wiederholt davon überzeugt, daß normale Lymphdrüsen etwas mehr Jod als die Niere speichern können.[5])

---

1) von den Velden, Biochem. Ztschr. 21. 1909.

2) Takemura, M., Über Jodspeicherung im Gewebe von Tumoren. Ztschr. f. physiol. Chemie 73. 1911. S. 78.

3) Boruttau, Über das Verhalten der organ. Halogen-Verbindungen im Organismus. Ztschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 8. 1911. S. 418.

4) Boruttau gibt auch einen Teil meiner Versuche wieder, doch sind ihm hierbei Fehler unterlaufen, die die Resultate zum Teil entstellen, z. B. muß bei Versuch II unter Schilddrüse 1,7 statt 0,7 stehen und bei Versuch V unter Blut 0,7 statt 0,07. Es dürfte übrigens ein Irrtum Boruttaus sein, wenn er sagt, daß Bondi und Jacoby von einer allgemeinen Anreicherung des Jods durch kranke Gewebe gesprochen haben. Diese Befunde stammen von mir und Michaud, v. d. Velden, sowie Takemura.

5) Siehe auch dieses Arch. 56. S. 325. Versuch XIII.

Boruttau fand, daß nach fünftägiger Fütterung eines Kaninchens mit Jodkalium in den Lymphdrüsen etwa ebenso viel Jod als in den Nieren und fast ebenso viel als im Blut gespeichert war. Das ist also nicht weiter auffallend. Ich vermute sogar, daß Boruttau für das Blut einen zu niedrigen Wert gefunden hat, da nach meinen ausgedehnten Erfahrungen die Niere nach Verabreichung von Jodalkalien durchschnittlich die Hälfte des Jodgehaltes im Blute zeigt, gleichgültig, ob die Tiere 4—10 oder 24 oder gar 48—72 Stunden nach der letzten Jodkaliumgabe getötet wurden. Die öftere Verabreichung einer bestimmten Gabe übt ebenfalls keinen Einfluß auf den Verteilungsmodus aus.

In einem Versuche mit Jodglidine findet der genannte Autor in den Lymphdrüsen etwa die doppelte Menge Jod als in den Nieren und zwar 1 mg pro 1 g frische Substanz. Dieser Versuch läßt aber keine rechte Verwertung zu, weil offenbar der für das Blut gefundene Jodgehalt von 0,07 mg pro 1 g frische Substanz fehlerhaft und von Boruttau selbst mit einem Fragezeichen versehen ist.

In einem dritten Versuche findet er nach Sajodin-Verabreichung im Blute pro 1 g frische Substanz 0,34 mg, in den Nieren 0,67 mg und in den Lymphdrüsen 1,15 mg Jod. Daraus dürften durchaus nicht Schlüsse im Sinne Boruttaus zu ziehen sein, da es sich bei dem Fettreichtum der Lymphdrüsen um eine Anhäufung des lipoidlöslichen Sajodins im Fette handeln dürfte.

In seiner neuesten Arbeit[1]) gibt er an, daß nächst der Schilddrüse auch die Thymus den höchsten Jodgehalt zeige. Irgend einen zahlenmäßigen Beleg für diese Behauptung führt er nicht an. In einer Reihe von Versuchen konnte ich nach Verabreichung von 0,5 g Jodkalium pro kg Tier in der Thymus entweder kein Jod oder höchstens eine dem Gehalt der Leber etwa entsprechende Menge feststellen.

Die Angaben Boruttaus über das Jodspeicherungsvermögen der Lymphdrüsen habe ich hier besonders kritisch beleuchtet, da sich diese Arbeit speziell mit dem Verhalten von Lymphdrüsen, allerdings syphilitisch erkrankten, befaßt. Versuchsresultate desselben Autors über Jodspeicherung im Gehirn nach Verabreichung von Jodalkalien und sogenannten Jodeiweißkörpern stehen ebenfalls vereinzelt da und sollen an anderer Stelle besprochen werden.

In weiteren Versuchen konnte gezeigt werden, daß Jod bei Zufuhr in Form lipoidlöslicher Körper (Jodoform, Jodaethyl, Jodanilin,

---

1) Kriterien d. therapeut. Wertes organ. Jodpräparate. Deutsche med. Wochenschrift 1911. S. 1975.

Jodfettsäurederivate) ausgesprochen neuro- und lipotrop wird. Von den Velden und ich[1]) haben neuerdings gezeigt, inwieweit derartigen Verbindungen nicht nur theoretisches, sondern auch praktisch therapeutisches Interesse zukommen kann.

Eine fernere Modifikation der Jodverteilung kommt auch zustande durch die Ausscheidung eines zugeführten Körpers in einem speziellen Organe. So konnte ich zeigen, daß in der Lunge besonders viel Jod nach Zufuhr von Jodaethyl gefunden wird, da dieses zum Teil in Dampfform durch die Atemwege eliminiert wird.

Es erhob sich nun die besondere Frage, ob pathologisch verändertes Gewebe auch gegenüber Jod eine veränderte Affinität habe. Bondi und Jacoby[2]) zeigten zuerst, daß die Verteilung der Salizylsäure im erkrankten Organismus eine Veränderung erleidet, indem bei Kaninchen, die mit Staphylokokken infiziert wurden, sich mehr Salizylsäure in den Gelenken fand als bei normalen Tieren. In Analogie dazu fand ich, daß in aseptischem, durch Terpentinöl erzeugten Eiter bedeutend mehr Jod gespeichert wird als selbst im Blute. Weiter konnte ich zusammen mit L. Michaud nachweisen, daß tuberkulöses Gewebe Jodverbindungen in bedeutend stärkerem Grade speichert als normales. Dabei war nach Zufuhr von Jodion das Jod niemals in einer alkoholunlöslichen Jodeiweißverbindung nachzuweisen. Von den Velden[3]) erhob dann den neuen Befund, daß Carcinomgewebe in Pankreas und Leber $5^1/_2$ Stunden nach subkutaner Zufuhr von 3 g Jodnatrium bei einem 61 kg schweren Patienten deutliche Mengen von Jod gespeichert hatte, während die entsprechenden normalen Gewebe jodfrei blieben. Auch Neoplasmen zeigen also eine ausgesprochene Affinität für Jod, ein Befund, der neuerdings auch bei experimentellem Sarkom und Carcinom von Takemura aus dem Heidelberger pharmakologischen Institut bestätigt wurde.

Es ist gewiß von besonderem Interesse, Verteilung und Bindung des Jods bei tertiär luetischen Produkten zu untersuchen, da bekanntlich das Jod auf diese spezifisch wirken kann. Durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Kollegen Lichtwitz wurde ich in die Lage versetzt, bei einem Patienten der hiesigen medizinischen Universitätsklinik dieser Frage näher zu treten.

1) O. Loeb u. v. d. Velden, Über die Grundlagen der internen Therapie mit Jodfettsäurederivaten. Therap. Monatshefte 1911. Aprilheft.

2) Bondi und Jacoby, Über die Verteilung d. Salizylsäure bei normalen und infizierten Tieren. Hofmeisters Beitr. 7. 1906.

3) R. von den Velden, Biochem. Ztschr. 9. 1908. S. 54.

Patient F. W. Januar 1910 Ulcus; Ende April Schwellung der Halsdrüsen, Exanthem; Papuloeses Syphilid, Schmerzhaftigkeit der Tibiae, sehr starke Schwellung der Halsdrüsen, Kubital- und Inguinaldrüsen ebenfalls geschwollen. Am 1. VI. bis 4. VI. dreimal täglich 1 Eßlöffel einer Jodnatriumlösung 3,0 : 200. Am 9., 10., 11. und 12. VI. dreimal täglich 1 Eßlöffel einer Jodnatriumlösung 10,0 : 200. Am 13. VI. etwa 20 Stunden nach der letzten Jodgabe wurden dem Patienten die syphylitisch erkrankten, teilweise erweichten Lymphdrüsen — es handelte sich um tertiäre Frühsyphilis — durch Operation entfernt.

Im Blut und im erkrankten Drüsengewebe wurden nach der bekannten Methode von Rabourdin und Baumann Jodbestimmungen ausgeführt. Die folgende Tabelle enthält die Resultate der Untersuchungen.

Gewebe	Verbrannte Menge des trockenen Gewebes in g	J.-Gehalt der verbrannten Menge in mg J. K.	J.-Gehalt in mg J.K. pro 1 g trockenes Gewebe
Blut I	2,5	0,22	0,088
Blut II	3,4	0,28	0,082
Syphilit. Drüsengewebe	1,2	0,34	0,28
Erweichtes syphilit. Drüsengewebe	0,9	0,48	0,53
Blut vermengt mit erweichtem Drüsengewebe	2,3	0,8	0,35

Wir sehen also, daß die syphilitisch erkrankten Drüsen 3,3 mal, das erweichte syphilitische Drüsengewebe sogar 6,2 mal und das mit erweichtem syphilitischen Gewebe vermengte Blut 4,1 mal so viel Jod enthielten als das Blut, das, abgesehen von der Schilddrüse, unter normalen Verhältnissen den höchsten Jodgehalt aufweist. Dieser Befund bietet also eine neue Stütze für die Jacobysche These[1]) von der Ablenkung der Arzneistoffe in pathologisches Gewebe.

Es war nun weiter zu entscheiden, ob das Jod nur als Jodion[2]) oder aber auch in alkoholunlöslicher Form, also organisch gebunden vorhanden war.

1) M. Jacoby, Über ein neues pharmakolog. Grundgesetz. Deutsche Ztschr. f. Chirurgie 95. 1908.

2) Anmerkung: Durch den Alkohol werden auch Jodfette, nach Baumann auch dem Jodothyrin ähnliche Verbindungen extrahiert.

Versuch: 2,0 g des bis zur Gewichtskonstanz getrockneten syphilitischen erweichten Drüsengewebes wurden im Soxhletschen Extraktionsapparate mit absolutem Alkohole extrahiert. Der Alkohol wurde in den ersten 24 Stunden dreimal, dann nach je 48 Stunden gewechselt. Nach 120 Stunden war der Alkohol jodfrei. Zur Kontrolle wurde noch zweimal während je 24 Stunden mit Alkohol extrahiert, wobei derselbe wiederum jodfrei blieb. Nach der bekannten Methode wurde nun der Jodgehalt der gesamten alkoholischen Auszüge und der des extrahierten Gewebes bestimmt.

Es enthielten:

	mg Jod
die alkoholischen Auszüge	0,29
das extrahierte Gewebe	0,48

Es ergab sich also, daß der größere Teil des gespeicherten Jods im syphilitischen Gewebe organisch gebunden war und zwar im Verhältnis zum anorganischen wie 1,6 : 1,0. Vermutungsweise handelt es sich bei dieser organischen Jodbindung um eine Jodeiweißverbindung. Dieser Befund verdient auch in der Hinsicht Interesse, daß aus dieser Entionisierung des Jods gewisse Rückschlüsse auf seine therapeutische Wirkungsweise gegenüber syphilitischen Produkten gemacht werden können. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung müssen zeigen, ob es sich hier um einen konstanten Vorgang handelt und verschiedene Jodpräparate sich gleich verhalten. Bisher konnte ich eine derartige organische Bindung des Jods nur im Tierexperiment nachweisen, indem nach längerer Verabreichung von Jodalkalien am Hunde geringe Jodmengen in Leber und Blut in einer nicht mit Alkohol extrahierbaren Form vorhanden waren. Neuerdings [1]) fand ich auch in Gemeinschaft mit Strangmeyer bei Vergiftung von Hunden mit großen Jod-Natriumdosen in Trachea und Lunge etwa 30—50 Proz. des vorhandenen Jods in nicht alkohollöslicher, also organischer Form. Bei den erwähnten Versuchen über Jodverteilung in tuberkulösem Gewebe konnte eine organische Jodbindung nicht nachgewiesen werden. Es ist möglich, daß dieser negative Befund sich daraus erklärt, daß das tuberkulöse Gewebe stark verkäst und sehr zellarm war. Im Gegensatz hierzu war das syphilitische Gewebe auch in erweichtem Zustande noch sehr zellreich. Vielleicht ist also die Entionisierung des Jods auf eine vitale Zelltätigkeit zurückzuführen.

---

1) Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher u. Ärzte. 83 Vers. 1911. 2. Teil. 2. Hälfte. Mediz. Abtl. S. 483. Leipzig, Verl. v. F. C. W. Vogel.

IX.

Aus den pharmakologischen Instituten zu Marburg (Prof. Heffter) und Göttingen.

Über experimentelle Arterienveränderungen beim Kaninchen durch aliphatische Aldehyde[1]).

Erste Mitteilung über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung.

Von

Dr. O. Loeb.

Privatdozenten und Assistenten des Instituts Göttingen.

(Mit 4 Kurven.)

Systematische Untersuchungen über die Erzeugung experimenteller Arterienveränderungen beim Kaninchen nehmen ihren Ausgang von der bekannten und hinlänglich studierten Entdeckung Josués[2]), daß schwerste Media-Veränderungen durch intravenöse Injektion von Adrenalin entstehen. Diese als Arterionekrose bezeichnete Arterienerkrankung unterscheidet sich wesentlich von der menschlichen Arteriosklerose. W. Erb[3]) jun. hat sie zuerst als eine hauptsächlich in der Media vor sich gehende Veränderung charakterisiert. Es kommt zu einer primären Nekrose der glatten Muskelzellen, zu Streckung und Zerfall der elastischen Elemente der Media und weiter zur Verkalkung der nekrotischen Herde. Zur Erklärung dieser Giftwirkung ist in der Hauptsache einerseits eine direkte toxische Wirkung des Adrenalins auf die Elemente der Media, andererseits seine blutdrucksteigernde Wirkung herangezogen worden. Entsprechend der Dauer der Verabreichung des Adrenalins, vielleicht auch je nach individueller Empfindlichkeit der Kaninchen, sieht man makroskopisch einfache Plaquesbildungen oder multiple bis erbsengroße Aneurysmen,

---

1) Siehe auch O. Loeb, Über exper. Art. Veränder. bei Kaninchen durch aliphat. Aldehyde. Verh. d. Marburger Naturf.-Ges. 1907.

2) Presse médicale 18. Nov. 1903.

3) Arch. f. experim. Pathol. und Pharmokol. 53. 1905.

gewöhnlich in der Aorta, seltener in anderen Arteriengebieten auftreten. Eine eingehende Literaturzusammenstellung, sowie eine kritische Besprechung des experimentellen Materials hat W. Heubner [1]) gegeben. Zu betonen ist, daß nach verschiedenen Berichten bei einem Teil der gewöhnlichen, ausgewachsenen Laboratoriumskaninchen, etwa 30—50 Proz., trotz lange fortgesetzter Adrenalininjektionen keine Arterienveränderungen auftreten, was auch mit meinen eigenen Erfahrungen übereinstimmt. Junge, wachsende Tiere scheinen sich vollständig refraktär zu verhalten. Andererseits wollen manche Autoren mit den heterogensten Substanzen die gleichen typischen Veränderungen erzeugt haben. So berichtet z. B. B. Fischer [2]), daß es ihm gelungen sei, durch intravenöse Injektion folgender Substanzen Arterionekrose zu erzeugen: Digalen, Salzsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, phosphorsaurer Kalk, Kaliumbichromat, Chloralamid, Sublimat, Phloridzin, Trypsin, Pepsin, Thyreoidin, Mamma siccata, physiologische Kochsalzlösung „in höheren Dosen". Geringfügige Arterienveränderungen sah er angeblich sogar nach Injektion noch einer weiteren Reihe nicht angegebener Substanzen. Versuchsprotokolle fehlen vollständig; eine in Aussicht gestellte, ausführliche Publikation konnte ich in der mir zugänglichen Literatur leider nicht finden. Fischer macht nun die Angabe, daß die Arterienveränderungen durch die genannten und nicht genannten Substanzen vor allem dann auftreten, wenn die Tiere infolge der Injektionen einer allmähligen Kachexie verfallen. Erweitert man diese Angabe Fischers dahin, daß Kaninchen bei fortgesetzter intravenöser Injektion besonders in den Räumen eines pathologischen Institutes sehr leicht bakteriell infiziert werden, so erscheint es als sehr wahrscheinlich, daß seine Tiere an Infektionskrankheiten litten, bei denen häufig Arterionekrose auftritt. Fischer gibt auch an, daß er spontan bei gesunden Tieren keine Arterienveränderungen auftreten sah; hier und da aber bei solchen, die längere Zeit krank waren, und unter starker Abmagerung zugrunde gingen. Ich selbst habe im Laufe der letzten Jahre bei 429 gesunden Kaninchen, die in kurz dauernden Experimenten zugrunde gingen, niemals Arterienveränderungen gesehen. Nach meinen Erfahrungen können Tiere auch unter stärkster Gewichtsabnahme während eines wochenlangen Experimentes zugrunde gehen, ohne jegliche Erscheinung von Seiten der Arterien zu

1) Ergebnisse der inneren Mediz. undKinderheilkunde Bd. I. S. 273. 1908.

2) B. Fischer, Deutsche med. Wochenschr. 31. 1905. S. 1713 und Verhandl. des Kongresses f. innere Medizin, Wiesbaden 1905. S 235.

zeigen, wenn eine Infektion ausgeschlossen wird. Bei Kaninchen jedoch, die an einer der bekannten Kaninchenseuchen zugrunde gingen, sah ich ebenfalls Arterionekrose auftreten. So dürften sich also die sonderbaren Befunde Fischers am ungezwungensten dahin deuten lassen, daß die Arterionekrose, wenigstens in einem großen Teil seiner Experimente, primär auf die Wirkung bakterieller Produkte zurückzuführen ist.

Wir haben schon kurz die individuelle Empfindlichkeit verschiedener Tiere angedeutet. Verschiedene Kaninchenrassen reagieren auf experimentell pathologische Eingriffe, insbesondere z. B. dauernde Adrenalininjektionen, durchaus nicht gleichmäßig. So gelingt es z. B. bei sogenannten belgischen Widdern viel leichter Arterionekrose zu erzeugen als etwa bei rein deutschen oder rein russischen Kaninchen. Auch Külbs [1]) teilt mit, daß langohrige französische Kaninchen leichter auf Adrenalininjektionen reagieren als deutsche. Aus der Benutzung verschiedener Tierrassen erklärt sich auch wohl, warum die Angaben mancher Autoren speziell beim Experimentieren mit Adrenalin nur teilweise oder gar nicht von Nachprüfern bestätigt wurden. Die verschiedene Widerstandsfähigkeit der einzelnen Rassen bei Kaninchen wie Hunden, insbesondere bei chronischer Giftzufuhr, ist überhaupt eine Tatsache, deren oft ausschlaggebende Bedeutung von den Experimentatoren viel zu wenig berücksichtigt wird.

Die nachstehenden Versuche wurden an möglichst einheitlichem Tiermaterial durchgeführt und zwar gewöhnlich an Kreuzungsrassen zwischen deutschen und französischen Kaninchen. Besonderes Augenmerk wurde darauf gerichtet, daß die Kontrollexperimente mit negativem Resultate möglichst an Tieren desselben Wurfs, aus dem die an Arterionekrose erkrankten Tiere stammten, oder wenigstens an möglichst gleichaltrigen Tieren vorgenommen wurden. Die Ernährung wurde ebenfalls einheitlich geregelt. Durch Wägung und Temperaturmessung wurde der Gesundheitszustand der Tiere kontrolliert.

Meine Versuche, durch aliphatische Aldehyde experimentell Arterienveränderungen zu erzeugen, gehen von der Angabe Kunkels [2]) aus, daß sich bei Arbeitern in Essigsäurefabriken infolge chronischer Aldehydwirkungen neben Bindegewebswucherungen zwischen den Leber-Azinis Veränderungen an den Gefäßen zeigen, wobei die Intima

1) Külbs, Verhandl. d. Kongr. f. innere Medizin 1905, S. 241.
2) Kunkel, Handbuch der Toxikologie, Jena 1901, S. 463.

häufig, die Adventitia immer verdickt sei. Die durch die aliphatischen Aldehyde erzeugten Arterienveränderungen entsprachen nun makroskopisch wie mikroskopisch genau der Adrenalin-Arterionekrose. Es ist deshalb weniger der anatomische Befund, als der sinnfällige Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und Wirkung, der mich veranlaßt, die folgenden Versuche wiederzugeben.

Eingehende mikroskopische Untersuchungen meiner Präparate verdanke ich Herrn Professor Hedinger in Basel, dem ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank sage.

Ich berichte in folgendem über die Versuche mit aliphatischen Aldehyden, denen sich die Kontrollexperimente mit Furfurol, Benzaldehyd, Salizyl- und Zimtaldehyd, Azeton und Diaethylketon, Methyl-, Äthyl- und Amylalkohol sowie Natriumazetat anschließen.

Versuche mit aliphatischen Aldehyden.

Per os oder subkutan wurden an Kaninchen verabreicht: Formaldehyd $HCHO$, Formaldehydnatriumbisulfit $HCH(OH)SO_3Na$, Hexamethylentetramin $(CH_2)_6N_4$, anhydromethylenzitronensaures Hexamethylentetramin (Helmitol) $CH_2C_6H_6O_7$, Azetaldehyd CH_3CHO, Paraldehyd $(CH_3CHO)_3$, Isobutylaldehyd $(CH_3)_2CHCHO$, Valeraldehyd $CH_3(CH_2)_3CHO$, Oenanthaldehyd $CH_3(CH_2)_5CHO$ und Citral $(CH_3)_2C = CH(CH_2)_2CCH_3 = CHCHO$. Für jede der Substanzen und die Art ihrer Verabreichung sei ein charakteristisches Versuchsbeispiel angeführt, während der Ausfall der übrigen Experimente nur kursorisch mitgeteilt wird.

Versuche mit Formaldehyd.

Versuch I: Kaninchen hellgrau 2100 g erhält vom 1. VIII. 06 bis 6. VIII. 06 in sechs Injektionen 1,35 g Formaldehyd in einprozentiger Lösung subkutan. Verblutet am 22. VIII. 06. Endgewicht 2050 g; auch während der übrigen Versuchstage wog es nie unter 2000 g. In der aorta descendens finden sich drei stecknadelkopfgroße verdickte Stellen, 11 cm von den Aortenklappen entfernt ein 0,5 cm langes, 0,3 cm breites und etwa 1,5 mm tiefes Aneurysma.

Versuch II und III wurden analog an ausgewachsenen Kaninchen vorgenommen. Während in Versuch II die typischen Veränderungen nach 14 Tagen auftraten, verlief Versuch III nach 17 Tagen negativ.

In Versuch IV und V wurden bei 4 Monate alten wachsenden Kaninchen keine Arterienveränderungen erzeugt.

Versuch VI: Kaninchen weiß, 2420 g, erhält vom 13. IV. 07 bis 17. V. 07 22 Dosen à 1,0 g Formaldehydnatriumbisulfit per os. Im Aorten-

bogen multiple stecknadelkopfgroße Plaques, in der Aorta 7 cm von den Klappen entfernt ein 5 mm langes und 1,5 mm breites erhabenes Beet. In der Milzpulpa reichliches, meist in Zellen eingeschlossenes, braunes Pigment. In einigen Harnkanälchen Kalkzylinder. Endgewicht 2300 g.

In Versuch VII wurde nach 13 tägiger Verabreichung von 13 Dosen à 1,0 g,

in Versuch VIII nach 30 tägiger Verabreichung von 25 Dosen à 1,5 g Formaldehydnatriumbisulfit ebenfalls Arterionekrose erzeugt.

Überblicken wir diese acht Versuche, so sehen wir in fünf Fällen nach 14 bis 34 Tagen typische Arterionekrose auftreten. Zur Aneurysmabildung kam es offenbar erst in der dritten Woche. Nur bei einem ausgewachsenen Tiere hatten wir ein negatives Resultat ebenso bei zwei jungen Kaninchen, die sich ja auch gegen Adrenalin refraktär verhalten. —

Versuche mit Hexamethylentetramin und anhydromethylenzitronensaurem Hexamethylentetramin (Helmitol):

In Versuch IX, X und XI wurden während 14, 21 bzw. 30 Tagen täglich je 1,0—1,5 g Hexamethylentetramin per os verabreicht. Alle drei Tiere gingen unter stärkster Gewichtsabnahme bis zu 35 Proz. ihres Anfangsgewichtes unter diarrhoischen Erscheinungen zugrunde. Die Arterien dieser Tiere waren vollständig intakt.

Im Gegensatz zu diesen letzten drei Versuchen mit Hexamethylentetramin fielen Experimente mit Helmitol[1]) positiv aus. Beispiel:

Versuch XII: Kaninchen grau, 2700 g, erhält vom 8. V. 10—16. V. 10 6 mal je 1,0 g und vom 29. V. 10—10. VI. 10 9 mal je 1,0 g Helmitol. Getötet am 10. VI. 10. Gewicht blieb ziemlich konstant, Endgewicht 2600 g. In der Aorta abdominalis findet sich in der Gegend des Abgangs der Nierenarterien ein mehr als erbsengroßes, mit Kalkplatten durchsetztes Aneurysma.

In Versuch XIII und XIV wurden durch Helmitol nach 12 bzw. 16 Tagen multiple Plaques erzeugt.

Versuch IX bis XI zeigen, daß dem Hexamethylentetramin die Wirkung des Formaldehyds auf die Arterien nicht zukommt. Interessant ist das entgegengesetzte Verhalten des Helmitols. Es enthält Formaldehyd noch in Form einer an die Zitronensäure gekuppelten Methylengruppe und spaltet ihn offenbar daraus in den Geweben ab. Nach meinen bisherigen Erfahrungen ist die Formaldehydabspaltung des Helmitols in den Geweben, geschlossen aus der Stärke der Arterienveränderungen, sogar eine recht beträchtliche. Der negative Ausfall nach Hexamethylenverabreichung stimmt auch mit der bekannten klinischen Annahme überein, nach welcher dieses Präparat

1) Den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. in Elberfeld möchte ich auch an dieser Stelle für die Überlassung des Versuchsmaterials danken.

erst in den tieferen Harnwegen Formaldehyd abspaltet. Der ursächliche Zusammenhang zwischen Formaldehydabspaltung und Arterionekrose dürfte methodisch dahin zu verwerten sein, daß man verschiedene Präparate auf die Möglichkeit der Formaldehydabspaltung in den Geweben prüft, wobei man auch gewisse quantitative Daten erhalten kann. Aus dem prinzipiell verschiedenen Verhalten der Formaldehydabspaltung diesseits oder jenseits der Nieren dürften auch verschiedene klinische Indikationen zu stellen sein.

Versuche mit Azetaldehyd.

Es gelingt durch subkutane wie stomachale Zufuhr von Azetaldehyd beim Kaninchen Arterionekrose zu erzeugen.

Versuch XV: Kaninchen weiß, 2380 g, erhält vom 12. XI. 06 bis 22. XI. 06 10 mal je 0,6 g Azetaldehyd in 3 prozentiger Lösung subkutan. Verblutet am 27. XI. 06. Am Tripus Halleri zwei Beete, 7 bzw. 8 mm lang und 2—3 mm breit, erheben sich 1—1,5 mm über das übrige Niveau und zeigen multiple, kleinste punktförmige Einbuchtungen. Transparenz dieser Stellen deutlich herabgesetzt. Im Aortenbogen multiple Plaques.

Versuch XVI: Nach 7,0 g Azetaldehyd subkutan nach 19 Tagen Aneurysmen.

Versuch XVII, XVIII, XIX und XX: Ebenfalls nach 11—19 Tagen multiple Plaques.

Versuch XXI: Kaninchen, 3020 g, erhält vom 4. II. 10—12. II. 10 4 Dosen à 1,5 g, 3 Dosen à 2,0 g, 2 Dosen à 3,0 g Azetaldehyd per os. Verblutet am 25. II. Am Beginn der Aorta ascendens, sowie der Aorta abdominalis mehr als erbsengroße Aneurysmen, außerdem multiple Beete mit kleinsten punktförmigen Einbuchtungen über die ganze Aorta verstreut.

Versuch XXII analog Versuch XXI durchgeführt, verlief negativ.

Ebenso Versuch XXIII und XXIV, an drei 3—5 Monate alten Tieren vorgenommen.

Bei acht an erwachsenen Tieren mit Azetaldehyd vorgenommenen Versuchen sahen wir also 7 mal ein positives Resultat. Junge Tiere verhielten sich ebenso wie gegen Formaldehyd refraktär. Zu erwähnen wäre noch, daß sich bei einigen Tieren in der Leber ziemlich ausgedehnte Verfettungen, Nekrose, sowie beginnende Zirrhose vorfanden. Bei einigen Tieren traten ziemlich reichlich vollkommen den Knochenmarksriesenzellen gleichende Zellen in den Lungenkapillaren auf.

Bei der großen Konstanz, mit der es, insbesondere durch subkutane Zufuhr von Azetaldehyd gelang, Arterionekrose zu erzeugen, konnte man der Frage näher treten, ob es möglich ist, Kaninchen durch längere Vorbehandlung mit kleinen, voraussichtlich unwirksamen Dosen gegen sicher wirksame zu schützen.

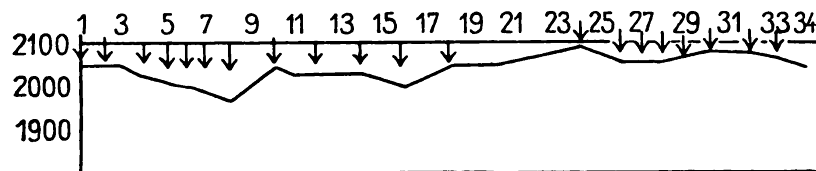
Versuch XXV: Kaninchen gelbbraun, 2900 g, erhält vom 19.—21. V. 07 je 0,06 g Azetaldehyd subkutan, vom 23.—26. V. 07 4 mal je 0,09 g, am 27. V. 0,12 g, am 28. und 29. V. je 0,15 g, am 1., 3. und 6. VI. je 0,3 g, am 8. VI. 0,45 g, am 11., 14., 16., 19., 21., 24., 27. VI. je 0,6 g, vom 30. VI. 07—15. VII. 07 12 Dosen à 1,3 g. Getötet am 17. VII. 07. Endgewicht 2300 g. Makroskopisch und mikroskopisch Arterien ohne Befund.

Versuch XXVI und XXVII wurden analog angestellt; die Arterien blieben ebenfalls normal.

Es scheint also möglich zu sein, die Arterien durch Vorbehandlung mit kleinen Dosen gegen sonst sicher wirksame Azetaldehyddosen widerstandsfähiger zu machen. Freilich ist die Versuchsanzahl noch gering und es bleibt auch eine offene Frage, ob es nicht gelingt, durch sehr lange fortgesetzte Aldehydverabreichung die Arterienveränderungen etwa nach einem längeren Zeitraum zu erzeugen. Die Erklärung für die in den erwähnten drei Versuchen erzielte Widerstandsfähigkeit kann zunächst nur eine rein problematische sein. Vielleicht handelt es sich um ähnliche Vorgänge wie bei der Alkoholgewöhnung, etwa eine raschere Oxydation des Aldehyds. —

Versuche mit Paraldehyd:

Versuch XXVIII: Kaninchen braun, 2100 g, erhält vom 3. I. 07 bis 5. II. 07 20 Dosen à 3,0 g Paraldehyd per os. Verblutet am 7. II. 07. In den oberen Partien der Aorta thoracica in einer Ausdehnung von ca. 1,5 cm eine ganze Anzahl dicht stehender Aneurysmen, die größeren bis zu 5 mm, die meisten 2 und die kleinsten etwa 0,25 mm im Durchmesser, Tiefe 1—2 mm. Der Rand meistens scharf, etwas weniger transparent. In den unteren Partien der Aorta thoracica vier größere Aneurysmen, das größte ist 6 mm lang, 4 mm breit und 2 mm tief. Eines dieser vier Aneurysmen setzt sich aus multiplen kleineren zusammen. Ferner je zwei kleine untereinanderstehende, 1 mm im Durchmesser haltende Aneurysmen in den untersten Teilen der Aorta thoracica und in der Mitte der Aorta abdominalis. Die folgende Kurve demonstriert die Gewichtsverhältnisse während des Versuchs. Die Pfeile bedeuten die Zeit der Giftverabreichung. Trotz schwerster Veränderungen der Aorta kann also von einer Kachexie keine Rede sein.



Kurve 1.

Versuch XXIX: Nach Verabreichung von 27 g Paraldehyd per os nach 21 Tagen bei Gewichtskonstanz in der Aorta in der Gegend des Abgangs der Nierenarterien ein erbsengroßes Aneurysma.

Versuch XXX: Nach Verabreichung von 39 g Paraldehyd per os nach 20 Tagen multiple Plaques in der Aorta.

Versuch XXXI: Nach 3 Dosen à 4,0 g in der Aorta thoracica ein 3 mm langer und 0,7 mm breiter Plaque schon nach 9 Tagen.

Versuch XXXII: Nach 2 Dosen von je 5,0 g an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nach 21 Tagen multiple Beete in der Aorta.

Versuch XXXIII: Eine einmalige Dosis von 3,0 g per os; nach 39 Tagen Aorta normal, dabei verlor das Tier während des Versuches 40 Proz. seines Anfangsgewichtes (aus nicht näher bekannten Gründen). Also trotz schwerster Kachexie keine Arterienveränderungen.

Wir sehen also, daß eine einmalige Paraldehyddosis zur Erzeugung der Arterionekrose nicht genügte. In fünf weiteren Versuchen war das Resultat positiv, und zwar in einem Falle schon nach 2 Dosen von je 5,0 g, in einem andern sehen wir schon nach 9 Tagen Arterionekrose auftreten. Es sei nochmals betont, daß die Tiere stets in gutem Ernährungszustande waren. Experimente an jungen Tieren fielen wiederum negativ aus.

Versuche durch Vorbehandlung mit kleinen Paraldehyddosen gegen sicher wirksame zu schützen, fielen nun im Gegensatz zu den Azetaldehydversuchen negativ aus. Die folgenden Beispiele seien angeführt, da aus ihnen auch hervorgeht, daß sehr kleine nicht narkotisierende Dosen Arterionekrose erzeugen können.

Versuch XXXIV: Kaninchen grau, 2250 g, erhält vom 23. V. 10 bis 8. VI. 10 3 Dosen à 0,35 g, 2 Dosen à 0,5 g, 2 Dosen à 0,6 g, 3 Dosen à 0,8 g, 1 Dose à 1,0 g, im ganzen 6,65 g Paraldehyd per os, getötet am 17. VI. 10. Im Aortenbogen ein 5 mm langes, 3 mm breites, etwa 2 mm tiefes Aneurysma. Endgewicht 2150 g.

In Versuch XXXV kam es unter ähnlichen Bedingungen nach 29 Tagen zu multiplen Plaques in der Aorta.

Versuche mit Isobutylaldehyd, Valeraldehyd, Oenanthaldehyd und Citral.

Isobutylaldehyd. Versuch XXXVI: Kaninchen gelb, 2300 g, erhält am 8. VI. 07 und 10. VI. 07 je 0,4 g, am 13. VI. 0,6 g, am 14. VI. 0,75 g, am 15. und 17. VI. je 0,9 g, am 18., 20, 22. VI. je 1,2 g Isobutylaldehyd subkutan. Getötet am 2. VII. 07. Endgewicht 2200 g. In der Aorta abdominalis ein 7 mm langes, 5 mm breites und etwa 2 mm tiefes Aneurysma. Linksseitig Hydronephrose.

Versuch XXXVII: Bei ca. halb so hohen Dosen Isobutylaldehyd traten in derselben Zeit geringgradigere Veränderungen im Aortenbogen auf. Aszites und Pleuritis.

Valeraldehyd. Versuch XXXVIII: Kaninchen, 2150 g, erhält vom 10. XII. 06—19. XII. 06 dreimal je 0,3, zweimal je 0,6, zweimal je 1,0 g Valeraldehyd subkutan. Getötet am 5. I. 07. Endgewicht 2330 g.

In den untersten Teilen der Aorta thoracica ein 3 mm langes bis 2 mm breites und 1 mm tiefes Aneurysma. In der Umgebung derselben mehrere kleinere ca. 1 mm im Durchmesser haltende Ausbuchtungen. Stellenweise sieht man um verkalkte Partien herum reichliche Zellansammlungen vom Typus der Lymphozyten und Bindegewebszellen. Niere, Herz, Lunge und besonders Milz sind stark hyperämisch. Auffallend sind die ziemlich großen Zellen vom Typus der Myeloplasten in den Lungenkapillaren.

In Versuch XXXIX und XL trat nach je 8 Injektionen à 0,8 g Valeraldehyd nach 17 resp. 12 Tagen ebenfalls typische Arterionekrose auf. In beiden Versuchen Ascites, Pleuritis und Pericarditis. In der Leber ziemlich ausgedehnte, im Zentrum der Acini gelegenen Nekrosen.

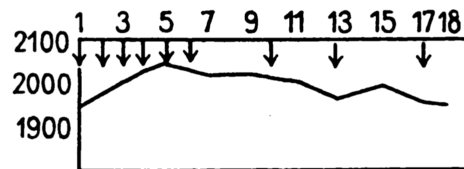
In Versuch XLI traten nach nur 2, an 2 aufeinander folgenden Tagen gemachten Injektionen von je 0,7 g Valeraldehyd schon am 11. Tage 4 stecknadelkopfgroße Verdickungen mit zentraler Delle im arcus aortae auf.

Oenanthaldehyd. Versuch XLII: Kaninchen weiß, 2620 g, erhält vom 9. XI. 06—15. XI. 06 sechsmal je 1,0 g Oenanthaldehyd subkutan. † am 20. XI. 06. Endgewicht 2420 g. Lunge stark angeschoppt. In der Aorta drei 2 resp. 5 und 6 mm lange und 1—2 mm breite und ca. 0,5 mm hohe Herde mit multiplen kleinsten Dellen. Daneben vereinzelte kleinste punktförmige, etwas prominente Herde mit zentraler Delle.

Versuch XLIII: Schon nach 8 Tagen ebenfalls typische Veränderungen durch Oenanthaldehyd.

In Versuch XLIV nach 18 Tagen Arterionekrose durch Oenanthaldehyd. Die folgende Kurve demonstriert die Gewichtsverhältnisse. Die Pfeile bedeuten den Zeitpunkt der Injektion.

Citral. Versuch XLV: Kaninchen grau, 2230 g, erhält vom 18. II. 07 bis 3. III. 07 5 subkutane Injektionen à 0,6 g Citral. † am 6. III. 07. In der Brusthöhle ca. 22 ccm seröse Flüssigkeit. Rechte Niere zum großen Teil in anämischen Infarkt umgewandelt. Die zugehörige Nierenarterie ist thrombosiert, ihre Media ausgedehnt nekrotisch und verkalkt. Nekrose und Verkalkung reichen an Gefäßlumen und Thrombus heran. Die Leber ist stark hyperämisch, die Leberzellen und die Kupferschen Sternzellen sind mit reichlichem feinen, braunen Pigment beladen.



Kurve 2.

Versuch XLVI: ebenfalls Arterionekrose durch Citralinjektionen.

In Versuch XLVII und XLVIII: blieben die Arterien unter analogen Versuchsbedingungen intakt.

Die Resultate der Versuche mit Citral, das bekanntlich ein ungesättigter Aldehyd ist, lassen an die Möglichkeit denken, daß die Erzeugung der Arterionekrose mit ungesättigten Aldehyden schwerer gelingt als mit gesättigten.

einen Blick auf die umfangreichen Bändereihen der neuen Nachschlagebücher zu werfen, welche das Tatsachenmaterial der Biochemie in sich bergen, um sich darüber klar zu werden, daß dieses Buch, selbst wenn sein Umfang den ihm gesetzten Raum um ein Vielfaches überschreiten würde, Vollständiges weder bieten kann noch will. In Wirklichkeit ist das hier Vorgebrachte nur eine Auswahl aus der übergroßen Fülle vorliegenden Materiales; — ein Ausschnitt aus der Welt biochemischen Geschehens. Dadurch, daß ich aber eine Auslese treffen mußte, konnte ein stark subjektives Moment bei bestem Willen nicht vermieden werden. Ich konnte ja eben nur das auswählen, was mir besonders ansprechend und zur Darstellung im Zusammenhange dieser Vorlesungen in erster Linie geeignet schien. Ich möchte aber, trotzdem dies eigentlich selbstverständlich ist, doch ausdrücklich betonen, daß das Nichtzitieren einer Arbeit nicht etwa ohne weiteres in dem Sinne gedeutet werden möge, als ob ich dieselbe für weniger wertvoll halten würde. Jeder, der sich mit Naturwissenschaften befaßt, ist sich ja wohl im klaren darüber, daß vielfach gerade besonders wertvolle Arbeiten sich kaum dem Zusammenhange einer Vorlesung einfügen lassen, wenn ihre wesentlichen Resultate z. B. in zahlenmäßigen Ermittlungen oder methodischen Fortschritten bestehen. Auch kann eine Tatsache, die geeignet ist, den Ausgangspunkt für die wichtigsten Forschungen zu bilden, solange sie noch isoliert und außer Zusammenhang mit unserem sonstigen Wissensinhalte steht, wenig geeignet zur Mitteilung im Rahmen einer Vorlesung erscheinen.

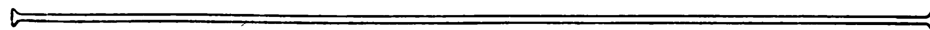
Auch möchte ich ausdrücklich betonen, daß überhaupt nur ein Bruchteil der Literatur direkt zitiert ist, der weitaus größere Teil jedoch nur indirekt durch Hinweise auf neuere Arbeiten, Monographien, Sammelreferate und Literaturverzeichnisse in guten Nachschlagebüchern angeführt wird. Insbesondere von Oppenheimers »Handbuch der Biochemie«, von Abderhaldens »Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden« und seinem »Biochemischen Handlexikon«, von Asher und Spiros »Ergebnissen der Physiologie«, von Nagels »Handbuch der Physiologie«, von Noordens »Handbuch der Pathologie und des Stoffwechsels«, von Oppenheimers »Fermenten«, von Cohnheims »Chemie der Eiweißkörper«, von Biedels »Innerer Sekretion« habe ich ausgiebigen Gebrauch gemacht. Ich glaubte mit Recht annehmen zu dürfen, daß diese Werke jedem, der auf dem Gebiete der Biochemie arbeitet, zugänglich sind und nur durch eine derartige Einschränkung der Literaturverarbeitung war es mir möglich, dieses Buch innerhalb bescheidener Grenzen zu halten und dennoch dem Leser, der sich über ein Problem orientieren will, derart an die Hand zu gehen, daß er schnell die ausführliche Literatur eines Gegenstandes ausfindig zu machen vermag.

Indem ich bei jedem einzelnen Probleme den gegenwärtigen Stand aufzugreifen versuchte, mußte ich naturgemäß auf eine historische Entwicklung desselben verzichten. Die in den Fußnoten zitierten Arbeiten sind durchaus nicht immer diejenigen, denen der größte Anteil an der Aufkläruug der betreffenden Frage gebührt, sondern vielfach eben solche, von denen aus eine schnelle Orientierung über das Gebiet möglich ist. Wer eine wissenschaftliche Frage in ihrem ganzen Umfange beherrschen will, wird natürlich stets den historischen Werdegang derselben ergründen und sich in die einschlägigen Originalabhandlungen vertiefen müssen. Dieses Buch will sich damit begnügen, den Weg in dieser Richtung zu weisen.

Auch den vorhandenen trefflichen Lehrbüchern der physiologischen Chemie beabsichtigt das Buch keinerlei Konkurrenz zu machen — schon aus dem Grunde nicht, weil es immerhin die Elemente der biochemischen Wissenschaft als bekannt voraussetzt und annimmt, daß der Leser sich dieselben durch das Studium eines Lehrbuches oder den Besuch einer Vorlesung angeeignet habe.

Eine Einschränkung der behandelten Materie habe ich in dem Sinne vorgenommen, daß ich die großen Gebiete der Immunitätslehre, der Chemotherapie, der physikalischen Chemie in ihrer Anwendung auf biologische Probleme sowie der Pflanzenchemie von vornherein ausgeschaltet habe. Ist doch jede dieser Disziplinen im Laufe der letzten Jahre zu einer selbständigen Wissenschaft herangewachsen, die nur derjenige voll zu beherrschen vermag, der ihr seine ganze Arbeitskraft widmet.

Als ich mich nach vieljährigen Vorarbeiten entschlossen habe, an die Niederschrift dieser Vorlesungen heranzutreten, tat ich dies von dem Wunsche erfüllt, meine eigene Freude an biochemischen Suchen und Erkennen anderen, die danach Verlangen tragen, zu übermitteln und auf diesem Wege meiner Wissenschaft zu dienen. Ob das Buch diesem Wunsche zu entsprechen vermag, überlasse ich dem Urteile meiner Fachgenossen, deren nachsichtiger Beurteilung ich dasselbe nunmehr vorlege.



INHALTSVERZEICHNIS.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig. 54. 3. 12. 3.

Überblickt man die gesamten Resultate der Versuche mit aliphatischen Aldehyden, so ergibt sich, daß die Erzeugung der Arterionekrose eine fast konstante ist. Weitere Versuche mit zyklischen Aldehyden (Furfurol und Aldehyden der Benzolreihe), ergaben nun, daß es mit diesen Körpern nicht gelingt, die Arterienveränderungen zu erzeugen, also eine spezifische Eigenschaft der bisher untersuchten aliphatischen Aldehyde vorliegt.

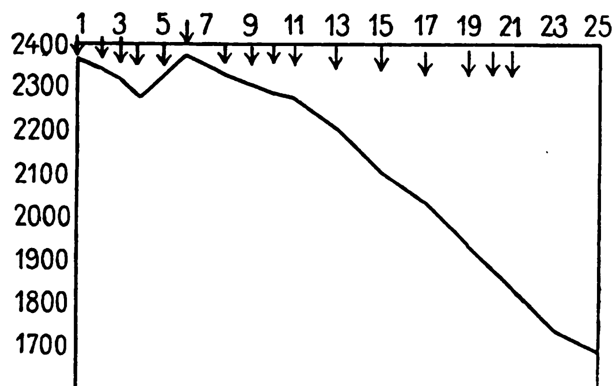
Versuche mit Furfurol und aromatischen Aldehyden.

Die Versuche wurden mehrere Wochen hindurch fortgesetzt und die Tiere gingen schließlich unter stärkster Gewichtsabnahme zugrunde. Weder makroskopisch, noch mikroskopisch waren Arterienveränderungen nachzuweisen. Folgende Versuche dienen als Belege.

Furfurol = C_4H_3OCHO. Versuch IL: Kaninchen braun, 2300 g erhält vom 14. XI. 07—27. XI. 07 achtmal je 0,3 g, bis zum 3. XII. 07 fünfmal je 0,4 g, bis zum 6. XII. 07 zweimal je 0,5 g, bis zum 11. XII. 07 viermal je 0,75 g Furfurol subkutan injiziert. Getötet am 12. XII. 07. Endgewicht 1350 g. Also nur noch etwa 64 Proz. des Anfangsgewichtes. Starker Ascites, Pleuritis, Leber Muskatnußzeichnung. Lunge, Milz, Nieren stark hyperämisch.

Versuche L und LI: wurden analog durchgeführt, die Arterien blieben ebenfalls unverändert.

Benzaldehyd = C_6H_5CHOH. Versuch LII: Kaninchen grau, 2370 g, erhält von 14. I. 07—7. II. 07 siebenmal je 0,5 g, dreimal je 0,75 g, dreimal je 1,0 g, je einmal 1,5 g, 2,0 g und 2,5 g Benzaldehyd subkutan. Gestorben am 7. II. 07. In der Brusthöhle ca. 10, in der Bauchhöhle ca. 100 ccm seröse Flüssigkeit. In der Leber ausgedehnte Verfettungen; Herz und Aorta auch mikroskopisch ohne Veränderungen. Die folgende Kurve demonstriert die Gewichtsabnahme, die noch deutlicher wird, wenn man die Exsudate in Abzug bringt.



Kurve 3.

Versuche LIII—LVII verliefen unter denselben Bedingungen analog.

Salizylaldehyd = $C_6H_4(OH)CHO$. Versuch LVIII: Kaninchen, 2300 g, erhielt vom 15. I. 07—31. I. 07 neunmal je 1,0 g Salizylaldehyd subkutan. † am 1. II. 07. Makroskopisch und mikroskopisch an den Gefäßen keine Veränderungen nachzuweisen.

Versuch LIX und LX: analog angestellt, verliefen ebenfalls negativ.

Zimtaldehyd = C_6H_5 — CH = CHCHO. Versuch LXI: Kaninchen weiß, 2650 g, erhält vom 26. IV. 07—8. V. 07 achtmal je 0,15 g, bis zum 16. V. 07 viermal je 0,25 g, bis zum 7. VI. 07 sechsmal je 0,5 g Zimtaldehyd subkutan. Gestorben am 8. VI. 07. Endgewicht 1900 g. In der Brusthöhle ca. 40 ccm seröse Flüssigkeit. Herz und Gefäße keine Veränderungen.

Versuch LXII—LXV verliefen ebenfalls nach 12—30 Injektionen von je 0,2—0,6 g Zimtaldehyd negativ.

Es gelang also weder durch Furfurol, noch durch aromatische Aldehyde Arterionekrose zu erzeugen, trotzdem die Tiere meistens kachektisch zugrunde gingen. Das spricht auch gegen die anfangs erwähnte Annahme von B. Fischer, daß einfache Kachexie zu Arterionekrose führen könne. Warum den aromatischen Aldehyden die Gefäßwirkung der aliphatischen nicht zukommt, dürfte schwierig zu beantworten sein. Es ist möglich, daß veränderte Resorptions- und Oxydationsverhältnisse eine Rolle spielen, oder die Anwesenheit einer zyklischen Gruppe einen anderen Verteilungsmodus dieser Aldehyde bedingt. Beim Zimtaldehyd ist vielleicht auch zu bedenken, ob in Analogie zu den inkonstanten Resultaten mit Citral, das negative Ergebnis auf seinen ungesättigten Charakter zurückzuführen sei; denn im strengsten Sinne ist er ja nicht zu den aromatischen Aldehyden zu zählen, da die charakteristische Gruppe nicht am Benzolkern, sondern in der Seitenkette sitzt.

Versuche mit Alkoholen, Ketonen und Natriumazetat.

Weder durch Alkohole, noch Ketone, noch Natriumazetat gelang es, Arterionekrose zu erzeugen.

Methylalkohol = CH_3OH. Versuch LXVI: Kaninchen 2500 g, erhält vom 22. IV. 07—6. V. 07 zwölfmal je 1,5 g Methylalkohol, bis zum 11. V. 07 viermal je 2,5 g, bis zum 15. V. 07 dreimal je 5,0 g, bis zum 26. V. 07 dreimal je 6,0 g subkutan, bis zum 29. V. 07 dreimal je 8,0 g per os, bis zum 9. VI. 07 fünfmal je 20,0 g per os. † 12. VI. 07. In der Brusthöhle ca. 20, in der Bauchhöhle ca. 25 ccm seröse Flüssigkeit. Lunge stark angeschoppt, auf den Pleuren fibrinöse Niederschläge. Endgewicht 1700 g. Herz und Aorta ohne Veränderung.

Zwei weitere Versuche LXVII und LXVIII verliefen ebenfalls negativ [1]).

Äthylalkohol = C_2H_5OH. Versuch LXIX: Kaninchen weiß, 2700 g, erhielt vom 12. XII. 06—11. I. 07 fünfzehnmal je 10,0 g, bis zum 17. I. 07 sechsmal je 15,0 g, bis zum 23. I. 07 sechsmal je 20,0 g Äthylalkohol per os. Verblutet am 24. I. 07. Endgewicht 2100 g. Herz und Aorta makroskopisch und mikroskopisch ohne Veränderungen. Erwähnt sei, daß die anfänglich ziemlich tief narkotisierende Dosis von 10,0 g schon am achten Tage nur noch geringe narkotische Wirkung hervorrief.

Versuch LXX und LXXI mit Äthylalkohol verliefen ebenfalls negativ.

In drei weiteren Versuchen LXXII—LXXIV konnten auch mit Amylalkohol keine Arterienveränderungen erzeugt werden.

Amylalkohol = $CH_3CH_2CH_3CHCH_2OH$: Versuch LXXIV. Kaninchen 3000 g, erhielt vom 1. III. 07—18. III. 07 elfmal je 1,5 g Amylalkohol subkutan injiziert. Gestorben am 20. III. 07. In Aorta und Herz makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen nachweisbar. Milz und Niere stark hyperämisch, in der Leber sind die Glissonschen Scheiden deutlich verbreitert und fließen an einzelnen Stellen fast zusammen. Im Bereiche der gewucherten Scheiden finden sich reichlich Lymphozyten. Neubildung von Gallengängen sind nicht sicher erkennbar.

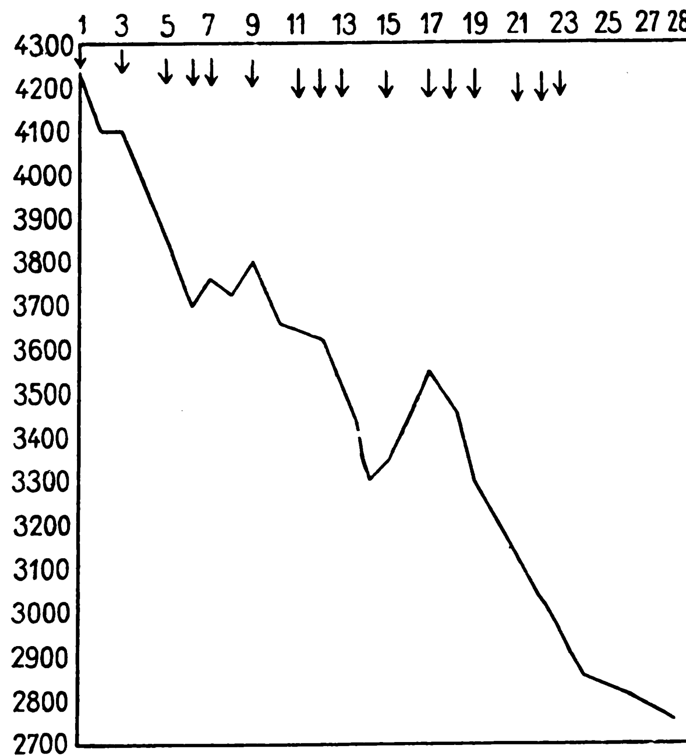
Azeton = CH_3COCH_3. Versuch LXXV: Kaninchen grau, 2570 g erhält vom 15. I. 07—30. I. 07 siebenmal je 1,0 g und viermal je 2,0 g bis zum 4. II. 07 zweimal je 6,0 bis zum 12. II. 07 fünfmal je 10,0 g Azeton subkutan injiziert. Gestorben am 14. II. 07. Endgewicht 1700 g. In Aorta, Herz und Lungen auch mikroskopisch keine Veränderungen nachweisbar. Milz stark hyperämisch. In der Leber vereinzelt Nekrosen, die fast den ganzen Azinus einnehmen. In den Nebennieren vereinzelte Hämorrhagien; zwischen rechter Niere und ihrer Kapsel eine größere Hämorrhagie, während in der Niere außer Hyperämie nichts Abnormes nachzuweisen ist.

In zwei weiteren Versuchen LXXVI und LXXVII mit Azeton, sowie in drei Versuchen (LXXVIII—LXXX) mit Diaethylketon blieben die Gefäße ebenfalls intakt.

Diaethylketon = $C_2H_5COC_2H_5$. Versuch LXXX: Kaninchen braun. 4250 g, erhielt vom 20. II. 10—15. III. 10 elfmal je 1,0 g und sechsmal je 2,0 g Diaethylketon subkutan verabreicht. Gestorben am 20. III. 10, Endgewicht 2750 g. Trotz stärkster Gewichtsabnahme in Herz und Aorta keine Veränderungen nachweisbar. Die übrigen Organe ebenfalls normal, nur in der Milz reichlich grobscholliges braunes Pigment. Folgende Kurve demonstriert die starke Gewichtsabnahme um etwa 35 Proz. des Anfangsgewichtes. Also trotz stärkster Kachexie keine Arterienveränderungen.

---

1) Anmerkung: Bei längerer etwa zwölf- bis zwanzigmaliger Verabreichung kleiner und mittlerer Dosen von je 1,0—2,0 g Methylalkohol pro Kilogramm Kaninchen sah ich wochenlang keine Krankheitssymptome auftreten. Auffallend ist jedoch, daß der Tod dann ziemlich rasch eintrat und zwar bei 2 Tieren unter pneumonischen und pleuritischen Erscheinungen, in einem Falle sogar nach 7 Dosen à 1,3 g. In allen Fällen zeigten die Organe starke Hyperämie.



Kurve 4.

Endlich verliefen auch 3 Versuche (LXXXI—LXXXIII) mit Natriumazetat CH_3COONa ebenfalls negativ.

Natriumazetat-Versuch LXXXIII. Kaninchen braun, 2300 g, erhielt vom 13. XII. 07 — 22. I. 08 (Abort) 28 Dosen zu 2,0 g; bis zum 8. II. 08 zehn Dosen zu je 5,0 g Natriumazetat subkutan. † am 10. II. 08. Endgewicht 1700 g. Makroskopisch und mikroskopisch mit Ausnahme etwas reichlicher Lymphozytenansammlungen in den Glissonschen Scheiden der Leber keine Veränderungen nachweisbar. —

Versuche mit anderen Tierarten.

Bekanntlich gelang es nicht, mit Adrenalin bei anderen Tierarten die sonst spontan Arterienveränderungen zeigen, Gefäßerkrankungen zu erzeugen. Versuche mit aliphatischen Aldehyden an Ratten, Katzen und Hunden fielen trotz monatelanger subkutaner und stomachaler Verabreichung der Gifte ebenfalls negativ aus. So z. B. erhielt ein 10 kg schwerer Hund vom 10. V. 07—25. VI. 07 120 g Helmitol und vom 28. VI. 07—10. VIII. 07 166 g Paraldehyd + 30 g Azetaldehyd. Das Tier wurde nach sechs Monaten, am 10. XII. 07, getötet. Außer geringer Verdickung der Intima der Aorta, die man bei Hunden auch spontan auftreten sieht, war nichts Pathologisches nachweisbar.

So scheint denn die spezifische Gefäßwirkung der aliphatischen Aldehyde nur für Kaninchen eigentümlich zu sein. Allerdings ist die Möglichkeit nicht auszuschließen, daß auch bei anderen Tierarten, deren Arterien bedeutend widerstandsfähiger sind, eine sehr lange fortgesetzte Giftzufuhr zu einem positiven Resultate führt.

Bei Katzen zeigten sich nach längerer Azetaldehyd-Verabreichung ziemlich reichlich kleine Lymphozytenherde im Myokard, die Herzmuskelzellen selbst zeigten nichts Pathologisches. — Nach Furfurol traten bei dieser Tierart bald mehr in peripheren, bald mehr in zentralen Partien der Rinde der Nieren Ansammlungen von Lymphozyten im intertubulären Bindegewebe auf, ebenso in der Leber im Bereiche der etwas verbreiterten Glissonschen Scheiden.

Überblicken wir die gesamten Versuchsresultate, so ergibt sich, daß speziell durch aliphatische Aldehyde, nicht aber durch Furfurol und aromatische Aldehyde, Alkohole, Ketone und Natriumazetat typische Arterionekrose erzeugt wird. Es besteht also ein sinnfälliger Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung. Daß auch andere Substanzen diese Arterienveränderungen hervorbringen, ist nicht weiter auffallend, wissen wir doch aus zahlreichen Beispielen der Pathologie und Therapie, daß ein- und derselbe Effekt durch die heterogensten chemischen Körper erzielt werden kann.

Eine Erklärung für diese eigenartige Aldehydwirkung ist schwer zu finden. Die stark reduzierende Eigenschaft [1]) dieser Körper könnte eine Rolle spielen. Eine Reihe von Entstehungsmöglichkeiten können ausgeschlossen werden. Blutdrucksteigernng kommt nicht in Betracht, da sie nach Aldehydzufuhr nicht oder nur minimal eintritt. Kachexie war in unsern Versuchen auszuschließen, auch führt selbst ein äußerster Kräfteverfall, wie die Kontrollexperimente zeigen, nicht zu Arterienveränderungen. Von einer Infektion kann in den angeführten Versuchen keine Rede sein, da einerseits ein Teil der wirksamen Körper per os verabreicht wurde, andererseits bei subkutaner Applikation Infektion nach den Gewichts- und Temperaturverhältnissen auszuschließen war. Auch bieten die zahlreichen Versuche, in denen wirkungslose Substanzen ebenfalls subkutan verabreicht wurden, eine hinreichende Kontrolle.

In der Literatur ist ein derartiger Zusammenhang zwischen Konstitution und anatomischer Veränderung wohl zuerst von Paul Ehrlich [2]) für die Ekgoninderivate, die bekanntlich die sogenannte Schaumleber erzeugen, beschrieben worden.

---

1) Anmerk.: Von stud. H. Bart unternommene Versuche über die Wirkung anderer reduzierender Substanzen sind nicht abgeschlossen. —

2) Paul Ehrlich, Deutsch. med. Wochenschr. 1891, S. 717.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut in Graz.
Vorstand: Prof. O. Loewi.

Über Glykosuriehemmung.

1. Mitteilung.

Über den Einfluß des Hirudin auf die Adrenalin- und Diuretinglykosurie.

Von

Dr. **M. Miculicich.**

Früherer Assistent des Institutes.

Bekanntlich hemmen eine große Reihe von Eingriffen und chemischen Agentien das Zustandekommen der Adrenalinglykosurie. Bei manchen kommt diese Hemmung zustande durch Hinderung des Zuckerdurchtritts durch die Niere (1), bei anderen nimmt man eine spezifische Hemmung des diabetischen Prozesses als solchen an (2). Das gilt namentlich für die Lymphagoga, wie Pepton und Hirudin (3). Da der Nachweis für diese Annahme bislang nicht erbracht wurde, glaubten wir zunächst den Mechanismus dieser Hemmung genauer untersuchen zu sollen. Ferner schien es uns bei der heute ziemlich allgemein vertretenen Annahme einer Identität der durch Adrenalindarreichung einerseits durch das Zuckerzentrum treffende Reize (4) andererseits bedingten Glykosurie wichtig, den Einfluß der Lymphagoga auch auf letztere zu untersuchen. Als Lymphagogon wählten wir Hirudin, als Typus der zentralen Glykosurie die durch Diuretin hervorgerufene (5).

I. Über den Mechanismus der Adrenalinglykosuriehemmung durch Hirudin.

In Übereinstimmung mit Biedl und Offer (2) sowie Tomaczewski und Wilenko (3) fanden auch wir, daß nach vorgängiger intravenöser Injektion entsprechender Dosen, nämlich von 10 mg pro Kilo Tier aufwärts, von Hirudin die Adrenalinglykosurie regelmäßig ausbleibt. Zur Analyse des Mechanismus dieser Wirkung bedurften wir einer Untersuchung des Blutzuckers sowie der gleichzeitigen Diurese.

Versuch I. 19. IV. 1911. Kaninchen 1800 g ♂.

Zeit Uhr	Eingriff	Harnmenge abs.	Harnmenge p. Std.	NaCl mg abs.	NaCl mg p. Std.	Bemerkungen
9,30—10		3,5	5	16,4	32,6	
10—10,35		4,0	6,8	19,6	33,6	Temp. 39,5°
10,40—11,5	18 mg Hirudin i. v. 1 mg Adr. s. c.					Temp. 39,7°
10,35—11,33		4,5	4,6	15,6	16,2	
11,33—12,33		3,5	3,5	27,8	27,8	Temp. 40°
2,10		—	—	—	—	Blutzucker 0,21 %

Harn während des ganzen Versuches zuckerfrei.

Versuch II. 20. IV. 1911. Kaninchen 2200 g ♂.

Zeit Uhr	Eingriff	Harnmenge in cm^3	Harnmenge pro Std.	NaCl mg abs.	NaCl p. Std.	Bemerkungen
9,35—10,5		3,5	7	10,4	20,8	
10,5—10,35		2,2	4,4	13,6	27,2	
10,35—11,5		9	18	18,4	36,8	Temp. 38°
11,10	22 mg Hirudin i. v. 1 mg Adr. s. c.	—	—	—	—	
11,5—11,35		3	6	25,6	51,2	
11,35—12,5		2	4	33,6	67,2	Temp. 39,8°
12,5—12,35		7,5	15	70,4	140,8	
12,45		—	—	—	—	Blutzucker 0,21%

Harn während des ganzen Versuches zuckerfrei.

Versuch III. 4. VII. 1911. Kaninchen 1700 g ♀.

Zeit Uhr	Harnmenge in cm^3	Harnmenge pro Std.	NaCl in mg abs. Menge	NaCl in mg pro Std.	Bemerkungen
9,15—9,45	6,5	13	—	—	
9,45—10,25	5,5	8,2	19,14	28,67	Temp. 39,8° C.
10,25—11,5	8	12	16	24	11,5 85 mg Hirudin i. v. und Adrenalin 1 mg s. c.
11,5—11,35	6	12	48,75	97,5	
11,35—12	5	12	38,12	91,48	Temp. 40,2° C.
12—1	11	11	—	—	19 cm^3 Blut entzogen mit 0,215% Zucker

Harn stets zuckerfrei.

Versuch IV. 21. VI. 1911. Kaninchen 1650 g ♀.

Zeit Uhr	Harnmenge in cm^3	Harnmenge pro Std.	NaCl in mg abs. Mengen	NaCl in mg pro Std.	Bemerkungen
9,45—10,30	23	30,6	12	18	
10,30—11,5	19	32,5	8	17,71	
11,5—11,32	4	8,9	1,6	3,55	Temp. 38,9° C.
11,35	—	—	—	—	33 mg Hirudin i. v.
11,32—12,2	3,5	7	2	4	
12,5	—	—	—	—	Temp. 39,3° C., danach 1 mg Adrenalin s. c.
12,2—12,32	1,7	3,4	5,6	11,2	
12,32—12,50	11,5	38,3	69,5	231,6	
12,50—1,20	10	20	71,2	142,4	
1,30	—	—	—	—	16,2 cm^3 Blut entnommen mit 0,148% Zucker, Temp. 38,7° C.
1,20—4,20	12	4	150	50	

Harn während des ganzen Versuches zuckerfrei.

Die Bestimmung des Blutzuckers zu einer Zeit, wo nach Adrenalin allein regelmäßig eine hochgradige Hyperglykämie gefunden wird (s. die folgende Mitteilung), ergab zwar regelmäßig auch hier höhere Werte als normal, aber wesentlich niedrigere als nach Adrenalin allein, nämlich nur 0,21, 0,217, 0,215, 0,148 Proz. Da gleichzeitig auch die Diuresesteigerung nach Adrenalin ausblieb, ist eine zureichende Erklärung für das Ausbleiben der Glykosurie gegeben. Die Ausscheidung des Kochsalzes war trotz Hemmung der Wasser- und Zuckerausfuhr nicht beeinträchtigt.

II. Über den Einfluß des Hirudins auf die Diuretinglykosurie.

Die zu den Versuchen benutzten Kaninchen erhielten ausnahmslos am Abend vor dem Versuche 20 g Traubenzucker mit der Schlundsonde.

Versuch V. 9. I. 1912. Kaninchen (1) 1035 g ♂.

Zeit Uhr	Harnmenge in cm³	Harnmenge pro Stunde	Bemerkungen
9,25—11,25	6	3	
11,40	—	—	50 mg Hirudin i. v.
11,50	—	—	2 g Diuretin (Knoll) s. c.
11,25—12,25	25	25	Harn reduz. +
12,25—1,5	28	42	Harn reduz. +
1,30	—	—	14,7 cm³ Blut entnommen mit 0,36 % Zucker

Versuch VI. 19. VIII. 1911. Kaninchen 1800 g ♀.

Zeit Uhr	Harnmenge in cm³	Harnmenge pro Stunde	Bemerkungen
8,30—9,30	13	13	
9,50	—	—	Temp. 38,6° C. 90 mg Hirudin i. v.
10,10	—	—	0,5 g Diuretin i. v.
9,30—10,38	10	8,82	Harn reduz. + Temper. 38,2° C.
10,38—11,30	22	25,38	Harn reduz. +
11,50	—	—	12,7 cm³ Blut entnommen mit 0,281 % Zucker. Tp. 38,1° C

Versuch VII. 19. VIII. 1911. Kaninchen 1700 g ♀.

Zeit Uhr	Harnmenge in cm³	Harnmenge pro Stunde	Bemerkungen
8,30—9,30	14	14	Temp. 38,6° C.
9,50	—	—	34 mg Hirudin i. v.
10,5	—	—	0,5 g Diuretin i. v.
9,30—10,35	27	46,26	Harn reduz. + Temper. 38,6° C.
10,35—11,12	22	35,67	Harn reduz. +
11,20	—		18,3 cm³ Blut entnommen mit 0,309 % Zucker
11,12—6	21	—	Harn reduz. +

Am nächsten Morgen Harn zuckerfrei.

In den Versuchen blieb die Wirkung des Diuretins sowohl in bezug auf Hyperglykämie als auch Glykosurie und gleichzeitige Diurese völlig unbeeinflußt.

Da der Diuretindiabetes nach Splanchnikotomie sowie nach Nebennierenexstirpation ausbleibt (5), somit in völliger Analogie zum Piqûrediabetes als zentrale sympathische Glykosurie gelten darf, macht es der ganz unerwartete Ausfall seiner Hemmung durch Hirudin im Gegensatz zu der des Adrenalindiabetes zweifelhaft, ob es sich bei beiden Prozessen um einen identischen Vorgang handelt, ob mit anderen Worten der zentrale Diabetes ein Adrenalindiabetes ist.

Zugunsten dieser Annahme spricht wohl a priori sehr die Tatsache des Ausbleibens der Piqûre nach Nebennierenexstirpation (6) und das Verarmen der Nebenniere während der Piqûre an chromaffiner Substanz (7). Andererseits ist die Piqûre fast nie, die Adrenalinglykosurie fast immer von einer starken Diurese begleitet, ferner, was wichtiger erscheint, tritt weder die Piqûre- (8) noch gar die Diuretinglykosurie (9) beim hungernden Tiere auf. Soll die Diuretinglykosurie sicher eintreten, dann müssen die Tiere bekanntlich sogar ein besonders kohlehydratreiches Futter erhalten. Dazu kommt nun schließlich noch der hier aufgedeckte Unterschied im Verhalten der beiden Glykosurieen dem Hirudin gegenüber.

Zusammenfassung.

1. Das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie nach vorgängiger intravenöser Hirudinverabfolgung ist bedingt durch eine Beeinträchtigung des Blutzuckeranstiegs und der Diurese. Die Kochsalzausscheidung wird nicht gleichzeitig gehemmt.

2. Hirudin hemmt nicht die durch zentrale Reizung bedingte Diuretinglykosurie noch die Diurese.

Literatur.

1) Ellinger und Seelig: Münchn. med. Wochenschr. 1905. 499. — v. Fürth und Schwarz: Biochem. Zeitschr. Bd. 31. S. 113. 1911. Dort auch weitere Literatur.

2) Biedl und Offer: Wien. klin. Wochenschr. 1907. S. 1530.

3) Tomaczewski und Wilenko: Berl. klin. Wochenschr. 1908. S. 1221.

4) Kahn: Pflügers Arch. Bd. 140. S. 209. 1911.

5) Nishi: dies Arch. Bd. 61. S. 401. 1909.

6) Mayer, A.: Comptes rend. soc. Biol. T. 58. S. 1123. 1906. — Weitere Literatur s. Negrin y Lopez. Pflügers Arch. Bd. 145. S. 311. 1912.

7) Kahn: Loc. cit.

8) Claude Bernard: Leçons sur le diabète. p. 386 (1877). — Dock: Pflügers Arch. Bd. 5. S. 571. 1872. — Naunyn: dies. Arch. Bd. 3. S. 85. 1875.

9) Rose: dies. Arch. Bd. 50. S. 1.

XI.

Aus dem pharmakolog. Institut in Graz. Vorst.: Prof. O. Loewi.

Über Glykosuriehemmung.

II. Mitteilung:

Über den Einfluß von Ergotoxin auf die Adrenalin- und Diuretinglykosurie.

Von

Dr. M. Miculicich,

früherer Assistent des Institutes.

Einleitung.

Dale[1]) hat dargetan, daß das von Barger und Carr[2]) dargestellte Ergotoxin, nach Schmiedeberg[3]) wahrscheinlich eine Verbindung des Jacobjschen Sphacelotoxins mit Ergotinin, in eigenartiger Weise den Erfolg elektrischer bzw. chemischer Reizung fördernder sympathischer Nerven hemmt. Es schien uns wichtig, zu untersuchen, ob sich diese Hemmung auch auf die, in vieler Beziehung eine Sonderstellung einnehmende glykosurische Wirkung sympathischer Nervenreizung erstreckt. Als Typen der letzteren zogen wir in das Bereich der Prüfung eine zentrale (Diuretin) und eine periphere (Adrenalin) Reizung.

I. Versuche über die Hemmung der Adrenalinglykosurie durch Ergotoxin.

Bekanntlich ruft eine subkutane Injektion von 1 mgr. Adrenalin beim Kaninchen regelmäßig eine Glykosurie hervor. Wir fanden in zahllosen Versuchen, die wir im einzelnen anzuführen bei der Leichtigkeit der Kontrollierbarkeit für überflüssig halten, nicht eine einzige Ausnahme. Wir benutzten entweder Adrenalinum hydrochloricum

1) Journal of physiology. Bd. 34. S. 63. 1906.
2) Journal of the chem. soc. Bd. 9· S. 337. 1907.
3) Grundriß der Pharmakol. 6. Aufl. S. 320. 1909.

(Parke Davies & Co.), oder Suprareninum syntheticum (Höchst). Das Ergotoxinum phosphoricum (bez. citric.) verdanken wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Dale (Borroughs Welcome & Co.).

A. Versuche mit präventiver Darreichung von Ergotoxin.

α) Intravenöse Darreichung des Ergotoxins.

Es wurden 15 Versuche angestellt. Das Ergotoxinsalz wurde in destilliertem Wasser gelöst, 15 bis 20 Minuten vor der Adrenalininjektion in die Ohrvene injiziert. Der Harn wurde teils durch Katheter, teils durch Abpressen gewonnen. Der Blutzucker wurde nach der Methode Pflüger-Allihn bestimmt.

Versuchsbeispiele:

Versuch Nr. 13. Kaninchen 2050 g. ♀

8./VI. 1911.	5 Uhr:	Harn abgepreßt, zuckerfrei. Temp. 39,7 Grad.
	5 Uhr 3 Min.:	2 mg Ergotoxin phosph. i. v. Tier darnach unruhig[1]).
	5 Uhr 22 Min.:	1 mg Adrenalin s. c.
	6 Uhr 35 Min.:	35 ccm Harn: zuckerfrei. Kein Eiweiß. Temp. 43 Grad C.
	9 Uhr:	20 ccm Harn: zuckerfrei. Eiweißspuren. Temp. 39,7 Grad C.
9./VI. 1911.	8 Uhr a. m.:	40 ccm Harn: zucker- und eiweißfrei.

Versuch Nr. 1. Kaninchen 1450 g,

1./VI. 1911.	5 Uhr 25 Min.:	3 mg Ergotoxin i. v.
	5 „ 35 „ :	1,5 mg Adrenalin s. c.
	7 „ 45 „ :	5 ccm Harn: zuckerfrei.
2./VI. 1911.	9 „ 45 „ :	18 ccm Harn: zuckerfrei.
	9 „ 50 „ :	1,5 mg Adrenalin s. c.
	11 „ 30 „ :	7 ccm Harn: stark zuckerhaltig.

1) Die Injektion von Ergotoxin führt regelmäßig zu einer stundenlang dauernden motorischen Erregung, die nach intravenöser Injektion sofort, nach subkutaner nach Ablauf von ca. 30 Minuten auftritt und sich in einem starken Tremor, verbunden mit eigenartigen krampfhaften Bewegungen (besonders der Extremitäten) äußert. Dabei ist die Atmung bei intravenöser Darreichung hochgradig beschleunigt.

Versuch Nr. 2. Kaninchen 1450 g.

1./VI. 1911.	5 Uhr 25 Min.:	4 mg Ergotoxin i. v.
	5 „ 35 „ :	1,5 mg Adrenalin s. c.
	7 „ 45 „ :	7 ccm Harn: zuckerfrei.
2./VI. 1911.	9 „ 45 „ :	27 ccm Harn: zuckerfrei.
	9 „ 50 „ :	1,5 mg Adrenalin s. c.
	11 „ 30 „ :	5 ccm Harn: stark zuckerhaltig.

In sämtlichen Versuchen hinderte die vorherige Injektion von Ergotoxin in Dosen von 2—4 mg den Eintritt einer Glykosurie nach subkutaner Injektion von 1—2 mg Adrenalin.

Die folgenden Versuche zeigen das Ergebnis der Injektion kleinerer Ergotoxindosen.

Versuch Nr. 11. Kaninchen 1900 g ♀.

26./V. 1911.	10 Uhr 45 Min.:	Blase entleert. Temp. 39,3 Grad C.,
	11 „ :	0,5 mg Ergotoxin phosph. i. v.
	11 „ 23 „ :	2 mg Adrenalin s. c. Temp. 39,6 Grad C.
	11 „ 55 „ :	22 ccm Harn spontan entleert: zuckerfrei.
	1 „ :	20 ccm Harn: zuckerfrei.
	3 „ 10 „ :	10 ccm Harn: Zucker + Temp. 37,8 Grad C.
	6 „ 45 „ :	16 ccm Harn: Zucker +.
	am nächsten Morgen:	23 ccm Harn: zuckerfrei.

Versuch Nr. 9. Kaninchen 1250 g ♀.

24./V. 1911.	10 Uhr 55 Min.:	Blase entleert. Temp. 38,4 Grad C.
	10 „ 5 „ :	1 mg Ergotoxin phosph. i. v.
	11 „ 25 „ :	1 mg Adrenalin s. c.
	12 „ 10 „ :	5 ccm Harn: zuckerfrei.
	12 „ 40 „ :	7 ccm Harn: zuckerfrei. Temp. 38,7 Grad C.
	3 „ :	28 ccm Harn spontan: zuckerfrei.
	5 „ 10 „ :	38 ccm Harn spontan: Zuckerspuren.
	5 „ 40 „ :	2 ccm Harn: Zucker +.
	7 „ :	7 ccm Harn: Zucker + (am nächsten Morgen Harn zuckerfrei).

In beiden Versuchen blieb die Glykosurie 5 bis 6 Stunden nach der Injektion von Adrenalin aus, um merkwürdigerweise dann noch

aufzutreten. Dieser Befund läßt sich nicht leicht mit der Annahme einer raschen Zerstörung des Adrenalins im Tierkörper in Einklang bringen.

β) Subkutane Darreichung des Ergotoxins.

Von den 14 gleichsinnig verlaufenden Versuchen seien die folgenden 4 mitgeteilt.

Versuch Nr. 16. Kaninchen 1750 g.

10./VI. 1911.	5 Uhr 25 Min.:	5 mg Ergotoxin s. c.
	5 „ 35 „ :	1,5 mg Adrenalin s. c.
	7 „ 45 „ :	10,5 ccm Harn: zuckerfrei.
11./VI. 1911.	9 „ 45 „ :	34 ccm Harn: zuckerfrei.
	9 „ 50 „ :	1,5 mg Adrenalin s. c.
	11 „ 20 „ :	22 ccm Harn: Zucker reichlich.
	11 „ 35 „ :	4 mg. Ergotoxin s. c.
	1 „ :	10 ccm Harn: zuckerfrei.
	3 „ :	8 ccm Harn: zuckerfrei.

Versuch Nr. 22. Kaninchen 1500 g ♀.

24./V. 1911.	3 Uhr — Min.:	Blase entleert. Temp. 39,4 Grad C.
	3 „ 25 „ :	1 mg Ergotoxin phosph. s. c.
	3 „ 55 „ :	1 mg Adrenalin s. c. Temp. 38,9 Grad C.
	5 „ 15 „ :	7 ccm Harn: zuckerfrei. Temp. 39,1 Grad.
	7 „ :	8 ccm Harn: zuckerfrei. Temp. 40,3 Grad.
25./V. 1911.		Harn zuckerfrei.

Versuch Nr. 31. 1300 g ♀.

23./VI. 1911.	4 Uhr 4 Min.:	Blase entleert. Temp. 38,7 Grad C.
	4 „ 14 „ :	4 mg Ergotoxin phosph. s. c.
	5 „ 13 „ :	2 mg Adrenalin s. c. Temp. 37,2 Grad C.
	6 „ 20 „ :	14 ccm Harn: zuckerfrei.
	6 „ 35 „ :	3 ccm Harn: zuckerfrei. Temp. 36,6 Grad.
	7 „ 50 „ :	12 ccm Harn: zuckerfrei.

(Am nächsten Morgen 19 ccm Harn, zuckerfrei).

Versuch Nr. 32. Kaninchen 1500 g ♀.

23./VI. 1911.	4 Uhr — Min.:	Blase entleert. Temp. 38,8 Grad C.
	4 „ 12 „ :	4 mg Ergotoxin phosph. s. c.
	4 „ 58 „ :	1,5 mg Adrenalin s. c. Temp. 38,3 Grad C.
	6 „ 5 „ :	20 ccm Harn: zuckerfrei.
	6 „ 40 „ :	2 ccm Harn: zuckerfrei. Temp. 39 Grad C.
	7 „ 50 „ :	7 ccm Harn zuckerfrei.

(Am nächsten Morgen 17 „ „ „)

In keinem einzigen Versuche trat auch nur vorübergehend Zucker aus.

B. Versuche mit kurativer Darreichung.

α) Intravenöse Darreichung.

Versuch Nr. 33.

	Hauptversuch.	Kontrolle 1.	Kontrolle 2.
	Kaninchen 1600 g	1600 g	1800 g
10 Uhr 15 Min.:	1 mg Adrenalin	1 mg Ardrenalin	1 mg Adrenalin
11 „ :	9 ccm Harn: Zucker +	9,5 ccm Harn: Zucker +	22 ccm Harn Zucker +
11 „ 25 „ :	3 mg Ergot. phos. i. v.	—	—
12 „ 30 „ :	4 ccm Harn: Zucker +	7 ccm Harn: Zucker +	11 ccm Harn Zucker +
3 „ 45 „ :	15 ccm Harn: zuckerfrei	10 ccm Harn: Zucker +	16 ccm Harn: Zucker +
7 „ :	Harn zuckerfrei	Harn Zucker +	Harn Zucker +

Versuch Nr. 35. Kaninchen 1550 g.

21./II. 1911.	10 Uhr 30 Min.:	1,5 mg Suprareninum synth. s. c.)
	11 „ 30 „ :	8 ccm Harn: Zucker + (1,98 Proz.
	11 „ 42 „ :	4 mg Ergotoxin citric. i. v.
	12 „ 5 „ :	5 ccm Harn: Zucker + (2,75 Proz.)
	12 „ 30 „ :	3 „ „ Reduktion?
	1 „ :	2,5 „ „ zuckerfrei.
	2 „ 30 „ :	2 „ „ Zucker +
	3 „ :	2 „ „ „

3 Uhr 15 Min.:	1 mg Suprarenin synth. s. c.
4 „ 25 „:	4 mg Ergotoxin citric. i v.
4 „ 30 „:	3 ccm Harn: Zucker +.
5 „ 20 „:	Paar Tropfen Harn: Zucker +
6 „ :	„ „ „ zuckerfrei
6 „ 45 „:	3 ccm Harn: zuckerfrei
7 „ :	14,8 ccm Blut entnommen mit 0,149 Proz. Zucker.

(Der bis nächsten Morgen entleerte Harn: zuckerfrei.)

Die Versuche zeigen, daß auch nachträgliche Ergotoxinverabfolgung die Glykosurie dauernd (Vers. 33) oder passager (Vers. 35) hemmt.

β) Subkutane Darreichung.

Versuch Nr. 37. 14./II. 1911.

	Hauptversuch (Kaninchen 1750 g).	Kontrolle (Kaninchen 2150 g)
11 Uhr — Min.:	Blase entleert 1 mg Adrenalin s. c.	Blase entleert 1 mg Adrenalin s. c.
12 „ 5 „:	43 ccm Harn: Zucker + 4 mg Ergot. phosph. s. c.	67 ccm Harn: Zucker + —
12 „ 30 „:	5 ccm Harn: Zucker +	40 ccm Harn: Zucker +
2 „ 30 „:	4 „ „ : zuckerfrei	7 „ „ „
3 „ 45 „:	16,1 ccm Blut entnomm. mit 0,13 Proz. Zucker	—
4 „ :	—	26,7 ccm Blut entnommen mit 0,185 Proz. Zucker
5 „ 30 „:	—	75 ccm Harn: Zucker +
	(Am nächsten Morgen Harn zuckerfrei).	(Am nächsten Morgen Harn zuckerfrei.)

Versuch Nr. 38. 24./II. 1911.

(Beide Tiere erhielten vor dem Adrenalin 80 ccm Wasser p. os.).

	Hauptversuch (Kaninchen 1900 g ♂)	Kontrolle (Kaninchen 1500 g ♀).
10 Uhr 50 Min.:	1 mg Suprarenin. synth.s. c. Blase entl.	1 mg Supraren. synth.s. c. Blase entleert.
12 „ :	90 ccm Harn spontan Zucker +	70 ccm Harn spontan Zucker +
12 „ 7 „:	4 mg Ergot. phosph. s. c.	—

12 Uhr 45 Min. :	38 ccm Harn: Zucker +	28 ccm Harn: Zucker +
1 „ 30 „ :	15 „ „ „	23 „ „ „
1 „ 40 „ :	Beide Tiere erhalten je 50 ccm Wasser per os (Schlundsonde).	
2 „ 45 „ :	35 ccm Harn spontan und zuckerhältig. Blasenharn 3 ccm zuckerfrei.	33 ccm Harn: Zucker +
3 „ 45 „ :	7 ccm Harn: zuckerfrei	4 ccm Harn: Zucker +
4 „ 10 „ :	15,1 ccm Blut entnommen mit 0,136 Proz. Zucker	
4 „ 30 „ :		19,1 ccm Blut mit 0,17 Proz. Zucker.

Versuch Nr. 39. 24./II. 1911.

Hauptversuch (Kaninchen 2150 g ♀) Kontrolle (Kaninchen 2450 g).
(Beide Tiere erhielten vor der Adrenalininjektion je 80 ccm Wasser p. os

11 Uhr 5 Min.:	1,5 mg Supraren. synth. s. c.	1,5 mg Supraren. synth. s. c.
12 „ :	55 ccm Harn: Zucker +	36 ccm Harn: Zucker +
12 „ 8 „ :	4 mg Ergot. phosph. s. c.	—
12 „ 45 „ :	44 ccm Harn: Zucker +	19 ccm Harn: Zucker +
1 „ 25 „ :	5 „ „ Zucker fragl. Spuren.	15 „ „ „
1 „ 30 „ :	0,5 ccm Harn zuckerfr.	
1 „ 45 „ :	(Beide Tiere erhalten je	50 ccm Wasser per os.)
2 „ 45 „ :	16 ccm Harn: zuckerfrei	60 ccm Harn: Zucker +
3 „ 10 „ :	21,8 ccm Blut entnommen mit 0,122 Proz Zucker	—
3 „ 30 „ :	—	20,1 ccm Blut entnommen mit 0,302 Proz. Zucker
3 „ 50 „ :	6 ccm Harn: zuckerfrei	10 ccm Harn; Zucker +

Auch nach subkutaner Injektion hört die Glykosurie nach Darreichung von Ergotoxin viel früher auf als sonst.

II.

Mechanismus der Glykosuriehemmung.

Die Tatsache der Hemmung der Adrenalinglykosurie läßt nicht ohne weiteres den Schluß zu, daß das Ergotoxin den diabetischen Prozeß selbst hemmt, vielmehr kann die Hemmung der Glykosurie aus den verschiedenartigsten Wirkungen resultieren. Einmal könnte sie

Tabelle I.

Präventive Ergotoxindarreichung.

Versuchszahl	Zeit der Blutentnahme nach Adrenalin [1]	Blutzucker in Proz.		Harnmenge nach Adrenalin					Ergotoxin phosph. in mg	Adrenalin in mg s. c	Zeit zwischen beiden Injektionen	Zucker im Harn	
		Versuch	Kontrolle	Gesammelt in der Zeit von	Versuch absol. Menge	Versuch pro Stunde	Kontrolle absol. Menge	Kontrolle pro Stunde				Versuch	Kontrolle
6	1° 45′	0,187	0,263	1° 30′	28	18,6	17	11,3	4 i. v.	2	10′	—	+
7	2° 3′	0,183	0,22	1° 13′	25	20,5	5	4,8	4 i. v.	2	12′	—	+
18	3° 48′	0,16	0,37	1° 3′	8	7,8	11	10,47	4 s. c.	1	27′	—	+
19	1° 52′	0,187	0,5	1° 30′	31	20,6	39	26	4 s. c.	1	33′	—	+
20	2° 11′	0,139	0,364	1° 40′	19	11,4	25	15	4 s. c.	1	31′	—	+
21 [3]	1° 33′	0,229	0,35	1°	17	17	8	8	4 s. c.	1	21′	—	+
27 [2]	1° 30′	0,216	0,238	1° 25′	14,5	10,23	27	19	3 s. c.	1	30′	—	+
29 [2]	1° 15′	0,136	0,31	1°	8	8	4	4	1 s. c.	1	25′	—	+
85	1° 36′	0,122	0,382	3° 15′	49	15,08	85	26,15	4 i. v.	1	12′	—	+
86	3° 48′	0,21	0,39	3°	13	4,3	24	8	4 s c.	1	27′	—	+

[1]) Die Kontrollversuche wurden zur gleichen Zeit wie die Hauptversuche angestellt.

[2]) Im Versuche Nr. 27 betrug die Temperatur zur Zeit der Blutentnahme 39,7° C., im Versuche Nr. 29 39° C.; sie ist der normalen dieser Tiere gleich.

[3]) In diesem Versuche wurde die Trockensubstanz des Blutes vor und nach Ergotoxin (zur Zeit der Blutentnahme) bestimmt; der Wert (16,85%) hat sich nicht verändert.

Folge eines völligen Ausbleibens der Hyperglykämie sein. Sie könnte aber nach den Erfahrungen Pollaks[1]) auch Folge einer Herabminderung derselben auf einen Betrag sein, bei dem ohne entsprechende Diurese eine Glykosurie nicht zustande kommt. Schließlich könnte sie Folge einer „Zuckerdichtung" der Niere sein. Dies zu entscheiden war die Aufgabe unserer nächsten Versuche.

Wegen der großen Zahl derselben müssen wir von ihrer Einzeldarstellung absehen und bringen sie daher tabellarisch geordnet. (Tab. I.) Die Kontrolltiere waren annähernd vom gleichen Gewichte wie die Versuchstiere.

In diesem Zusammenhange mögen auch die bereits oben mitgeteilten Versuche mit kurativer Ergotoxindarreichung der Übersicht halber noch einmal angeführt werden. (Tab. II).

Tabelle II.

Kurative Ergotoxindarreichung.

Versuchszahl	Zeit der Blutentnahme nach Adrenalin:	Blutzucker in %		Ergot. phosph. in mg s. c.	Adren. in mg
		Versuch	Kontolle		
37	4 Std. 45 Min.	0,136	0,174	4	1
38	5 „ 20 „	0,136	0,17	4	1
39	4 „ 5 „	0,122	0,308	4	1,5

Aus sämtlichen Versuchen geht hervor, daß das Ergotoxin die Adrenalinhyperglykämie stark beeinflußt. Es unterdrückt sie zwar nicht vollständig, beeinträchtigt sie aber hochgradig. Nur in zwei von elf Versuchen wurde der an sich nicht hohe Wert von 0,2 Proz. um ein geringes überschritten, in den neun übrigen Versuchen erhob er sich kaum oder wenig über die Norm, während er umgekehrt nach Adrenalin nur zweimal unter 0,2 Proz. lag und das allein in Versuchen, wo der Blutzucker sehr lange Zeit nach der Adrenalineinverleibung bestimmt wurde.

Fragen wir nunmehr, ob die Hyperglykämie so geringfügig ist, daß sie zur Erklärung des Ausbleibens der Glykosurie ausreicht, so dürfte dies für die fünf Versuche, wo der Wert des Blutzuckers unter 0,15 Proz. lag, zutreffen; in den übrigen sechs Versuchen dagegen hätten wir nach bisherigen Erfahrungen einen Ausfall der Glykosurie

1) Dieses Archiv. Bd. 61. S. 159. 1909.

nur dann zu gewärtigen, wofern die gleichzeitige Harnabsonderung durch das Ergotoxin gehemmt würde. Darüber einen Aufschluß zu erlangen, haben wir die Größe der Diurese nach Adrenalininjektion allein mit der nach Ergotoxin-Adrenalininjektion verglichen und dabei folgende Stundenwerte erhalten:

In 13 Versuchen war die Diurese nach Adrenalin allein 6 mal > 40, 3 mal > 30, 1 mal > 20, 1 mal > 10, 2 mal < 10. — In 19 Ergotoxin-Adrenalinversuchen: 3 mal > 20, 9 mal > 10, 7 mal < 10.

Daraus geht hervor, daß die Diurese unter dem Einfluß von Ergotoxin durchschnittlich eine gewisse Hemmung erfährt, aber sie bleibt trotz fehlender Zuckerausfuhr nicht aus, ist also bis zu einem gewissen Grade von ihr unabhängig. In den sechs oben angeführten Versuchen, wo bei einem Blutzuckergehalt von über 0,15 Proz. die Glykosurie ausblieb, war allerdings, wie die Tabelle zeigt, die Diurese sowohl im Vergleich zu den Adrenalinkontrollversuchen, als auch absolut nicht geringfügig, so daß wir nicht ohne weiteres die verminderte Diurese als Ursache der Glykosuriehemmung ansehen können. Um zu prüfen, ob auch bei bestehender Diurese die Glykosuriehemmung eintritt, haben wir im folgenden Versuch gleichzeitig mit dem Adrenalin ein Diuretikum (Diuretin) gegeben.

Versuch Nr. 79. 1. IV. 1911. Kaninchen 2200 g ♂.

10 Uhr	35	Min.:	Blase entleert. Temp. 39,3° C.
10 „	40	„ :	1 mg Ergot. phosph. s. c.
11 „	10	„ :	10 ccm Harn.
11 „	15	„ :	0,5 g Diuretin (Knoll) i. V. dann 1 mg Adrenalin s. c.
12 „	40	„ :	48 ccm Harn: zuckerfrei.
12 „	55	„ :	19,9 ccm Blut entnommen mit 0,228 Proz. Zucker.
5 „	50	„ :	20 ccm Harn: zuckerfrei. Temp. 39,8° C.

(Bis zum nächsten Morgen 40 ccm zuckerfreien Harn.)

Hier blieb trotz hochgradiger Diurese nämlich 48 ccm in 1 Stunde 25 Minuten und trotz eines Blutzuckergehaltes von 0,228 Proz. die Glykosurie aus. Es kann sich also nur um eine von der Größe der Diurese unabhängige Hemmung der Zuckerausfuhr handeln. Es schien uns daher von Interesse festzustellen, ob auch die Ausfuhr anderer fester Bestandteile des Harnes gehemmt wird. Zu diesem Zwecke untersuchten wir die NaCl-Ausscheidung in Perioden vor und nach der Ergotoxininjektion, wie die folgenden Versuche zeigen:

Versuch Nr. 80. 3./VII. 1911. Kaninchen (1150 g ♀).

Zeit Uhr	Harnmenge in ccm	Harnmenge pr. Std. berechnet	NaCl in mg absol. Menge	NaCl in mg pro Stunde	Bemerkungen
9,30—10	11	22	51,04	102,08	
10—10,30	9	18	17,1	34,2	
10,30—11,10	9	13,5	12,2	18,3	
11,10	—	—	—	—	2 mg Ergot. phos. i. v. und 1 mg Adr. s. c.
11,10—11,35	5	12	5,62	13,5	12,10 Uhr Temp. 40,4° C. zuckerfrei.
11,35—12,10	4,5	7,7	16,3	27,9	
					Zuckerfrei
12,10—12,45	1,7	2,9	17,4	29,8	20,15 ccm Blut mit 0,09 %
1,15	—	—	—	—	Zucker
12,45—2,30	7	3,6	38,1	21,7	1,15 Uhr Temp. 39,4° C. Zuckerfrei

Versuch Nr. 49. 3./VII. 1911 Kaninchen (1500 g ♂).

9,15—9,45	19	38	22,8	45,6	
9,45—11,15	12	8	6,7	4,46	
10,45	—	—	—	—	2 mg Erg. phos. s. c. Temp. 39,3° C.
		—	—	—	1 mg Adren. s. c.
11,15	—				Zuckerfrei. Temp. 39° C.
11,15—12,30	13	10,4	8,32	6,65	10 ccm $NaNO_3$ (5% i. v.)
12,30	—	—	—	—	Zuckerfrei
12,30—12,45	17	68	54,4	217,6	Zuckerfrei
12,45—1,50	15	—	—	—	Zuckerfrei, Temp. 39,9°.
1,50—6	17	—	—	—	

Es wurde weder die normale, noch die durch Salpeterdiurese gesteigerte Kochsalzausfuhr durch Ergotoxin gehemmt.

Danach besteht nach Ergotoxin außer der Hyperglykämiehemmung auch eine, von der Größe der Harnmenge unabhängige isolierte Hemmung der Zuckerausfuhr.

III. Versuche über die Hemmung der Diuretinglykosurie durch Ergotoxin.

Die Tiere bekamen am Abend vor dem Versuch 20 g Rohrzucker per os. Nach Diuretin allein tritt bei so vorbehandelten Tieren bekanntlich fast konstant Zucker im Harn auf.

Tabelle III.

Diuretin-Kontrollversuche.

Versuchszahl	Diuretin in g (Knoll).	Harnmenge nach Diuretin			Blutzucker		Bemerkungen
		Zeit	abs. Menge in ccm	pro Stunde	Zeit nach Diuretin	Höhe in %	
61	2 s. c.	2° 5′	15	7,2	2° 20′	0,31	Nach 2° 5′ trat Zucker im Harne auf
62	0,5 i. v.	47′	48	61,38	1° 32′	0,27	Nach 47′ trat Zucker im Harne auf
63	„	1° 10′	32	27,4	1° 15′	0,25	Nach 45′ trat Zucker im Harne auf
64	„	1° 10′	39	33,4	2° 18′	0,174	Nach 35′ trat Zucker im Harne auf
65	„	1° 15′	24	19,2	1° 20′	0,18	Der Harn blieb zuckerfrei.

Aus der Betrachtung von Tabelle IV ergiebt sich, daß nur in zwei (Versuch Nr. 77 und 78) von 14 Fällen Glykosurie nach Ergotoxin auftrat; in allen übrigen Fällen blieb der Harn zuckerfrei. Von den fünf Kontrollen (Tab. III) blieb dagegen nur in einem Versuche (Versuch Nr. 65) die Glykosurie nach Diuretin aus, obwohl in diesem Falle der Blutzucker einen höheren Wert als 0,15 Proz. (0,18 Proz.) aufwies, die Diurese ebenfalls eine genügend hohe war, um bei diesem Blutzuckerwerte zur Glykosurie zu führen.

Auch die Blutzuckersteigerung (Tab. IV) war wesentlich geringer als nach Diuretin allein und nur in zwei Fällen höher als 0,15 Proz., so daß schon hierdurch die Glykosuriehemmung genügend erklärt wird. Die Diurese war im Gegensatz zu den Adrenalinversuchen gewöhnlich nicht gehemmt, wie man aus dem Vergleiche der Stundenwerte in beiden Tabellen ersieht. Damit ist zugleich der Beweis dafür erbracht, daß Ergotoxin nicht etwa die Resorption von Diuretin hemmt. Das gleiche gilt natürlich auch für die Resorption des Adrenalin, mindestens in den Fällen, wo nach diesem eine deutliche Diurese auftrat.

Aus der Gesamtheit dieser Versuche geht hervor, daß in der Regel ebenso wie die Glykosurie nach Adrenalin auch die nach Diuretin gehemmt wird.

Tabelle IV.

Präventive Ergotoxindarreichung. — Diuretin.

Versuchszahl	Ergotoxin phosph. in mg	Diuretin (Knoll) in g	Zwischenzeit zwischen beiden in Min.	Harnmenge nach Diuretin			Blutzucker		Bemerkungen	Temp. zur Zeit der Blutentnahme in ° C.
				Zeit Stunden	absol. Menge in ccm	pro Stunde	Entnahme nach Diuretin Stunden	Höhe in Proz.		
67	2 s. c.	0,5 i. v.	22	1,27	13,5	9,3	1,35	0,142	Harn zuckerfrei	41,4
68	2 s. c.	0,5 i. v.	20	1,25	11,4	8,04	1,35	0,144	„ „	43
69	2 s. c.	0,5 i. v.	35	1,22	44,5	32,52	1,45	0,112	„ „	41,3
70	2 s. c.	0,5 i. v.	20	1,15	39	31,2	1,25	0,154	„ „	40,3
71	3 s. c.	2 s. c.	30	1,15	15	12	—	—	„ „	—
72	2 s. c.	0,5 i. v.	20	1,20	13	9,75	1,40	0,134	„ „	40,3
73	3 s. c.	0,5 i. v.	24	1,15	12,5	9,96	1,45	0,14	„ „	40,8
74	3 s. c.	0,5 i. v.	17	1,15	28	22,38	1,30	0,147	„ „	41,1
75	1 s. c.	0,5 i. v.	32	1,18	9	6,02	1,33	0,149	„ „	39,3
76	2 i. v.	2 s. c.	6	1	6	6	1,20	0,181	„ „	43
77	2 s. c.	0,5 i. v.	20	1,15	34	27,18	—	—	15 Min. nach Diuretin trat Zucker im Harn auf	—
78	3 i. v.	0,5 i. v.	15	2	30,8	15,4	2,15	0,247	30 Min. nach Diuretin trat Zucker im Harn auf	—
82	3 i. v.	0,5 i. v.	10	1,18	22	16,98	1,33	0,13	Harn zuckerfrei	—
83	4 i. v.	2 s. c.	10	3	70	23,3	—	–	„ „	—

Mechanismus der Hemmung der Adrenalin- und Diuretin-hyperglykämie.

Es hat sich in den bisherigen Versuchen herausgestellt, daß sowohl die durch zentrale, wie durch periphere Sympathikusreizung bedingte Hyperglykämie durch Ergotoxin gehemmt wird. Es fragt sich nun, ob wir berechtigt sind, diese Hemmung auf eine spezifische Sympathikuslähmung zurückzuführen.

Zunächst könnte man daran denken, daß durch das Ergotoxin, dem eine intensive gefäßkonstringierende Wirkung zukommt, die sich z. B. an den Löffeln der Kaninchen sehr gut beobachten läßt, möglicherweise die Resorption glykosurieerregender Mittel völlig oder z. T. gehemmt werde. Dem widersprechen aber verschiedene Tatsachen: erstens die, daß nach subkutaner Ergotoxininjektion die Hemmungswirkung auch gegenüber intravenös gegebenem Diuretin eintritt, ferner, daß andere Wirkungen der genannten Mittel, wie die diuretische nach Diuretin ungehemmt in die Erscheinung treten. Schließlich kommt die Hemmung ja auch nach erfolgter Resorption des Adrenalins — kurativ — zustande: Nach all' dem kann es sich also nicht um eine Hemmung der Resorption der diabetogenen Mittel, sondern nur um die Hemmung ihrer hyperglykämisierenden Wirkung handeln. Diese könnte nun eine direkte oder eine indirekte sein, etwa hervorgerufen durch Nebenwirkungen des Ergotoxins. Von diesen könnte in Betracht kommen die gesteigerte Motilität und die Temperatursteigerung.

Was erstere anbetrifft, so könnte man a priori die Vorstellung haben, daß dabei Glykogen verbraucht wird und somit weniger, bezw. zu wenig für die Verzuckerung durch Adrenalin zu Gebote steht. Wir wissen aber demgegenüber, daß gerade bei Motilitätssteigerung, gar wenn sie mit asphyktischer Atmung einhergeht, wie z. B. bei Strychnin usw., die Blutzuckerwerte, wenn überhaupt verändert, dann gesteigert sind, so daß es sogar zu Glykosurie oft genug kommt.

Was ferner die Temperatursteigerung anbetrifft, deren Bedeutung für das Ausbleiben der Adrenalinglykosurie übrigens sehr umstritten ist, so ist diese sicher im Falle des Ergotoxins an der Glykosuriehemmung unbeteiligt; denn sie ist nur bei intravenöser Injektion vorhanden, während die Glykosuriehemmung ja auch nach subkutaner Injektion regelmäßig eintritt.

Darnach müssen wir die Hemmung für eine direkte halten. Bevor wir uns dazu entschließen wollten, sie als Folge einer Sympathikuslähmung zu betrachten, schien es uns wünschenswert, zu prüfen, ob sie auch bei anderen Diabetesformen eintritt. Wir untersuchten daraufhin die Phlorhizin- und die pankreatoprive Glykosurie; bei

beiden blieb die Zuckerausscheidung unbeeinflußt. Es sei der Methodik halber nur ein Versuch nach Pankreasexstirpation angeführt.

Hund: 9 kg. Totalexstirpation am 10. VII. 1909. Katheterisierung in den in der Tabelle angegebenen Zwischenräumen.

Zeit:	Harnmenge pro ½ Std.	Glukose Proz.	abs. pro ¼ Std.	
9 Uhr 15 Min. bis 11 Uhr	57	0,66	0,38	
11 „ „ 12 „ 30 Min.	40	0,63	0,27	
12 „ 30 „ „ 3 „	35	0,30	0,10	12 Uhr 30 Min. 16 mg Erg. i. v.
3 „ „ 4 „ 30 „	50	0,42	0,21	
4 „ 30 „ „ 5 „ 30 „	45	0,43	0,19	
5 „ 30 „ „ 6 „ 30 „	36	0,42	0,15	5 Uhr 30 Min. 10 mg Erg. s. c.
6 „ 30 „ „ 7 „ 30 „	41	0,32	0,13	
7 „ 30 „ „ 9 „ 30 „	30	0,34	0,10	
den 11. VII. 1909, Nachtharn 58 ccm mit 28 Proz.				
8 Uhr 20 Min. bis 9 Uhr 35 Min.	44	25	0,11	
9 „ 35 „ „ 10 „ 45 „	40	33	0,12	
10 „ 45 „ „ 11 „ 45 „	30	33	0,09	
11 „ 45 „ „ 1 „	26	26	0,07	11 Uhr 45 Min. je 10 mg Erg. i. v. u. s. c.
1 „ „ 2 „ 25 „	45	36	0,16	1 Uhr 10 mg Erg. s. c.
2 „ 25 „ „ 3 „ 45 „	35	33	0,11	

Die Dosen, die wir anwandten, waren solche, die nach Vorversuchen genügen, den Effekt der größten Adrenalindosen auf den Blutdruck und die Reizung des sympathischen Hypogastrikus auf die Harnblase beim Hund unwirksam, zu machen. Es waren ferner die größten überhaupt anwendbaren da sie bereits beträchtliche Vergiftungssymptome, vor allem heftige Dyspnoe hervorriefen. Die intravenöse Injektion bevorzugte ich wegen der größeren Sicherheit rascher und vollständiger Resorption, nachdem mich Versuche am aufgebundenen Tiere darüber belehrt hatten, daß die Wirkung bei dieser Art der Applikation über mehrere Stunden sich erstrecken kann. Was nun die Ergebnisse anbetrifft, so sind die Beobachtungen des ersten Tages nur mit Vorsicht zu verwerten, da das Tier schwer vergiftet,

zudem die Zuckerausscheidung bereits vor Anwendung des Giftes etwas im Sinken begriffen war.

Das Absinken der Zuckerausscheidung nach der ersten Dose ist daher nicht eindeutig. Jedenfalls ist es nur ganz passager. Ganz eindeutig scheint mir aber der Versuch vom 11. VII. die gänzliche Wirkungslosigkeit des Ergotoxins beim Pankreasdiabetes darzutun; zwar ist auch hier die Zuckerausfuhr direkt nach der Injektion etwas gesunken, aber in der nächsten Periode um annähernd den gleichen Betrag wieder gestiegen.

Hiernach könnte es den Anschein haben, als ob nur durch Sympathikusreizung bedingte Diabetesformen gehemmt würden, und da läge es wieder am nächsten, als Ursache der Hemmung in Analogie zu den übrigen Ergotoxinwirkungen auch eine Lähmung sympathischer, glykosuriemachender Apparate anzunehmen. Die Tatsache aber, daß, wie wir sahen[1]), auch das Hirudin, ein Gift, dem keinerlei spezifische sympathikuslähmende Wirkungen zukommen, in ganz analoger Weise mindestens die Adrenalinhyperglykämie hemmt, zwingt uns, die Frage in suspenso zu lassen.

Ergebnisse.

1. Ergotoxin subkutan oder intravenös gegeben, hemmt, in kleinen Dosen (0,5—1,0 mg) passager, in größeren (2—4 mg) dauernd, das Zustandekommen der Adrenalinglykosurie bei Kaninchen (präventive Wirkung).

2. Ergotoxin nach Eintritt einer Adrenalinglykosurie gegeben, kürzt diese wesentlich ab (kurative Wirkung).

3. Die Ursache dieser Hemmung ist
   a) eine starke Hemmung der Hyperglykämie,
   b) eine spezifische Dichtung der Niere für Zucker.

4. Die Ausfuhr des Kochsalzes ist nicht beeinträchtigt.

5. Die Diurese wird meist etwas gehemmt.

6. Auch die Diuretinhyperglykämie und -glykosurie wird gehemmt, nicht aber die Diurese.

---

1) Miculicich, dieses Archiv. Bd. 69. S. 128. 1912.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

XII.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Leipzig.

Zur Frage der Wertbestimmung von Digitalispräparaten.

Von

Dr. med. et phil. C. Hartung.

(Mit 21 Kurven.)

Die Wertbestimmung von Digitalispräparaten ist zwar in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen gewesen; es ist aber in dieser Frage gleichwohl zu keinem Abschluß gekommen. Es soll hier auf die chronologische Entwicklung der Wertbestimmungsfrage nicht näher eingegangen werden, zumal da die einschlägige Literatur sowohl in den Arbeiten von Focke[1]), sowie in der Hauptsache auch von Gottlieb[2]), ferner von Edmunds und Hale[3]), sowie von Schmiedeberg[4]) zitiert worden ist. Ich möchte nur einzelne Fragen erörtern, die noch einer weiteren Klärung bedürfen, so insbesondere die Verwendbarkeit der Versuche an isolierten Froschherzen zur qualitativen und quantitativen Wertbestimmung von Digitalispräparaten.

Den äußeren Anlaß zu diesen Betrachtungen gab die an mich herantretende Aufgabe der pharmakologischen Prüfung eines neuen Digitalispräparates, des von der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel neuerdings dargestellten Digifolin. Bei einer solchen Prüfung eines bisher unbekannten Körpers oder unbekannten Gemenges ist die Fragestellung eine mannigfaltigere als beim Vergleich der Digitalisblätterprobe eines Jahrgangs mit der eines andern. Handelt es sich im letzteren Falle lediglich um eine quantitative Wert-

1) Vgl. u. a. C. Focke, Arch. d. Pharm. Bd. 241, S. 129, 1903; Bd. 248, S. 365, 1910.

2) R. Gottlieb, Münchn. med. Wochenschr. Bd. 55, S. 1267—1268, 1908.

3) Edmunds and Hale, Public Health and Marine Hospital Service of the United Staates. Hygienic Laboratory. Bulletin No. 48. Washington 1909.

4) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62, S. 307 bis 308, 1910

bestimmung, so muß im ersteren Falle eine möglichst eingehende qualitative Prüfung des Präparates vorausgehen.

Zur oberflächlichen Orientierung wird es genügen, am ganzen Frosch festzustellen, ob Injektionen in den Lymphsack systolischen Herzstillstand herbeizuführen vermögen. Diesen letzteren können zwar auch andere Stoffe verursachen, z. B. Saponine, doch treten die Saponine gar nicht oder nur in sehr geringen Mengen aus dem Lymphsack in die Blutbahn über[1]). Für eine feinere Charakterisierung des Präparates aber sind Untersuchungen am ausgeschnittenen Organ vorzuziehen. Als Untersuchungsmethode eignet sich hierbei die von W. Straub und seinen Schülern vielfach angewendete und weiterausgebildete Suspensionsmethode[2]). Will man zugleich ein Bild über das Verhalten des Vorhofs gewinnen, so ist die von Prof. R. Boehm angegebene und von mir im Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 66, S. 2 beschriebene Methode vorzuziehen, die neuerdings im Pharmakologischen Institut zu Leipzig für Ventrikel-Vorhof-Versuche zur Anwendung gelangt. Für solche Experimente am ausgeschnittenen Herzen sind, wie bereits Straub hervorhob[3]), die Eskulenten mindestens ebenso geeignet wie Temporarien, vorausgesetzt, daß man mit reinen Präparaten arbeitet. Ein Vorzug der Eskulenten ist dabei ihre Größe; denn namentlich für die Ventrikel-Vorhofsversuche darf das Herz des Versuchstiers nicht zu klein sein.

Eine nicht unwesentliche Einschränkung muß aber für die Anwendbarkeit der Methoden am isolierten Herzen gemacht werden. Im allgemeinen eignen sich nach meinen Erfahrungen nur reine Präparate, also entweder die Digitalisglykoside in chemisch reiner Form oder weitgehend gereinigte Gemenge von Digitalisglykosiden ohne Einschränkung zu Untersuchungen am isolierten Herz. Bei Applikation von Digitalisinfus in stärkerer Konzentration bemerkte ich Störungen, die weder auf das im Infus enthaltene Digitoxin noch auf Digitalein (oder Gitaline)[4]), also nicht auf die spezifisch wirksamen Digitaliskörper bezogen werden konnten. Bei Anwendung reiner oder gereinigter Präparate (z. B. nach Strophanthin cristallis. = Thoms sowie nach Digifolin) fand ich die Beobachtung Trendelenburgs[5])

1) Vgl. B. Trendelenburg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 61, S. 262, 1909.

2) Vgl. u. a. W. Straub, Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 394, 1910; vgl. auch Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biol. Wege. Berlin 1911, S. 123 ff.

3) l. c. S. 395.

4) Vgl. F. Kraft, Arch. d. Pharm. Bd. 250, S. 126, 1912.

5) l. c. S. 259.

bestätigt, daß bei Einwirkung von Digitalisglykosiden selbst in starker Konzentration stets zwischen Giftzufuhr und systolischem Herzstillstand eine Inkubationszeit von mehreren Minuten liegt. Dagegen blieb bei Applikation von einem Infus von Folia digitalis titrata (1911) 1:50 das Herz sofort nach der Giftzufuhr stehen und zwar in Diastole, fing nach Zufuhr von Ringerscher Lösung (anstelle der Giftlösung) wieder an zu schlagen, blieb aber nach abermaliger Giftzufuhr (Infus 1:50) wieder sofort stehen. Diese Erscheinung ist um so bemerkenswerter, als nach einem Infus 1:100 der Dauerstillstand des Ventrikels durchschnittlich erst nach 133 Minuten eintrat. Der verhältnismäßig geringen Konzentrationsverminderung von 1 : 1/2 entspricht hier ein so bedeutender Abfall der toxischen Wirkung, wie er bei den obenerwähnten reinen Präparaten nie beobachtet wurde. Hierüber gibt folgende Tabelle (Tab. 1) näheren Aufschluß:

Tabelle I.

Strophanthin crist. (Thoms)		Digifolin-Ampullen-Inhalt		Infus. Fol. Digit. titrat 1911.	
Konzentration	Dauerstillstand des Ventrikels	Konzentration	Dauerstillstand des Ventrikels	Konzentration	Dauerstillstand des Ventrikels
	nach Minuten		nach Minuten		nach Minuten
1 : 10 000	13	1 : 2	10	—	—
1 : 20 000	26	1 : 4	24	1 : 50	momentan
1 : 40 000	67	1 : 8	59	1 : 100	133
1 : 80 000	∞	1 : 16	∞	1 : 200	∞

Welche in den Digistalisblättern außer den spezifischen Herzglykosiden enthaltenen Substanzen diese Nebenerscheinungen auslösen, soll hier nicht entschieden werden. In erster Linie ist an die Saponine zu denken (Digitonin nach Schmiedeberg[1]), Digitsaponine nach Kraft[2]), sowie auch an die in den Digitalisblättern reichlich vorhandenen Kaliumsalze. Das Wegbleiben solcher Nebenwirkungen bei Einwirkung starker Giftkonzentrationen kann demnach als ein Zeichen der Reinheit des Präparates angesehen werden. Diese Betrachtungen gelten wenigstens für die Untersuchung an Eskulenten

1) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 3, S. 18, 1874.
2) l. c. S. 121.

deren Widerstandsfähigkeit gegenüber den Digitalisglykosiden erheblich größer ist als die der Temporarien, so daß man also bei Eskulenten (namentlich bei den von mir benutzten ungarischen Eskulenten), relativ hohe Konzentrationen auf das Herz einwirken lassen muß, um die typischen Erscheinungen hervorzurufen. Bei Temporarien fehlen mir die Erfahrungen in dieser Beziehung. Schmiedeberg[1]) hat bekanntlich an den isolierten Herzen von Temporarien quantitative Wertbestimmungen der Fol. Digitalis ausgeführt. Es ist möglich, daß bei den wesentlich geringeren Infuskonzentrationen, die bei Schmiedebergs Versuchen den systolischen Stillstand des Temporarienherzens hervorriefen, die Nebensubstanzen in geringerem Maße Störungen verursachten.

Abgesehen vom systolischen Herzstillstand sind vor allem zwei Erscheinungen geeignet, die Wirksamkeit eines vorliegenden Präparates im Sinne der Digitaliswirkung festzustellen:

1) Die regularisierende Wirkung auf unregelmäßig schlagende Herzen;

2) die arbeitssteigernde Wirkung auf vorher schwach oder wenigstens nicht maximal arbeitende Herzen.

Beide Wirkungen, die sowohl am ausgeschnittenen Säugetierherzen[2]) als auch am isolierten Froschherzen[3]) wiederholt bereits Gegenstand der Betrachtung waren, wurden von mir am isolierten Froschherzen sowohl nach Strophanthin (Thoms) als auch nach Digifolin festgestellt. Um erstere Wirkung zu konstatieren, benutzte ich Herzen, die entweder infolge eines mechanischen Insults (Druck auf die Gegend des Venensinus) oder aus einem nicht näher bekannten Grunde, also zufällig unregelmäßig schlugen. In solchen Fällen trat ein paar Minuten nach Zufuhr von Digifolin in geeigneter Dosis eine Regularisierung der Ventrikel- (vgl. Fig. 1) sowie auch der Vorhofstätigkeit ein.

---

1) O. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 62. S. 305. 1910.

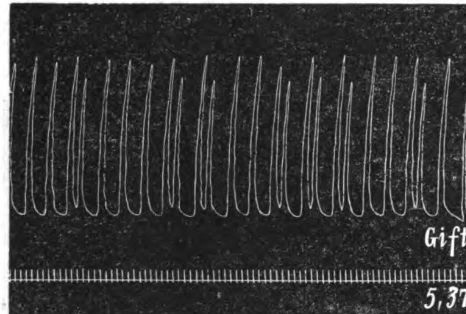
2) Vgl. u. a. Hedbom, Skandinav. Arch. f. Physiol. Bd. 8. 1898; Braun und Mager, Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. zu Wien. Bd. 108. 1899; Gottlieb und Magnus, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 51. S. 46; Magnus und Sowton, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 63. S. 255. 1910.

3) Vgl. u. a. Williams, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 13. S. 1. 1880. Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24. S. 221. 1887; Jacoby, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44. S. 368. 1900; Wybauw, ebenda S. 434; W. Straub. Zeitschr. f. exp. Path. und Ther. Bd. 1; Straub, Biochem. Zeitschr. Bd. 28, S. 399.

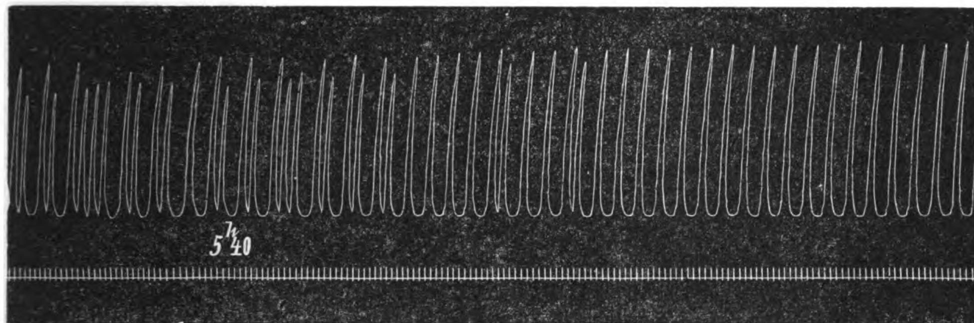
Fig. 1. Digifolinversuch No. 2.

Digifolinampulleninhalt 1:10. Fortschreitende Regularisierung 3—5 Min. nach Giftzufuhr; von da an Herzaktion dauernd regelmäßig.

Bild a) vor der Giftzufuhr.
„ b) 1 bis 6 Min. nach der Giftzufuhr.



a.



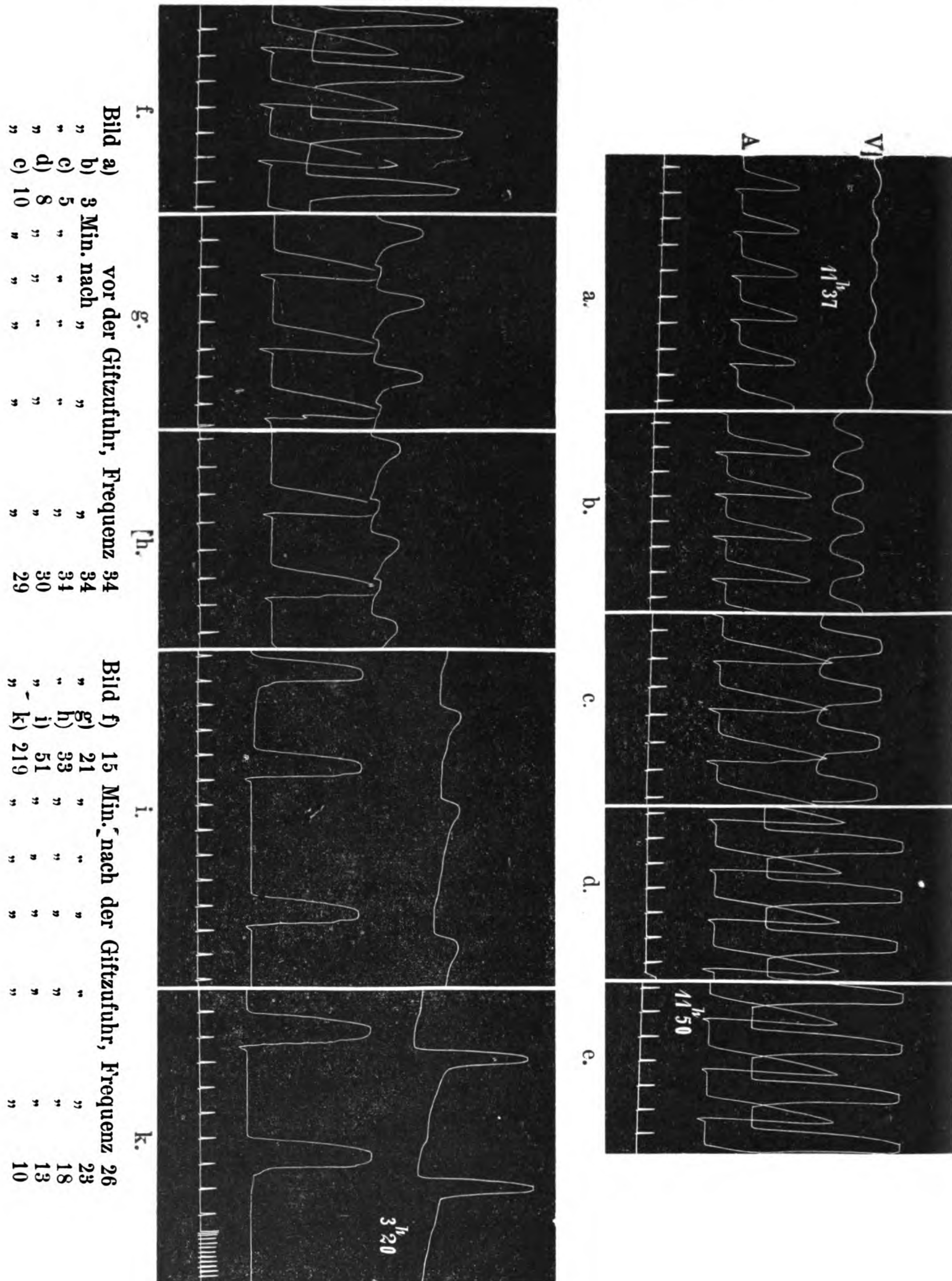
b.

Die **arbeitssteigernde Wirkung** der Digitaliskörper läßt sich vor allem an solchen isolierten Herzen nachweisen, die aus irgend einem Grunde verminderte Arbeit leisten, sei es, daß vorher mechanische oder chemische Schädigungen eingewirkt haben, sei es, daß das Herz durch länger dauernde Arbeit im isolierten Zustande mehr oder weniger erschöpft ist. Ein Beispiel dieser Art bietet Fig. 2 (Digifolinversuch 6).

Bei diesem Versuch (Digifolinversuch Nr. 6) hatte der Ventrikel (V) infolge einer mechanischen Läsion (Druck in der Gegend der Cava-Einmündung) seine Tätigkeit fast ganz eingestellt (Bild 2 a); er machte nur noch ganz schwache Kontraktionen; 3 Min. nach Zufuhr von Digifolinampulleninhalt 1 : 16 (Bild 2 b), noch ausgesprochener nach 5 Min. (Bild 2 c) war bereits eine Steigerung der Intensität der Ventrikelkontraktionen zu konstatieren, und zwar bei vollkommen gleichbleibender Frequenz. Zugleich steigerte sich auch der Umfang der Vorhofskontraktionen (A). Weiterhin

Fig. 2. Digifolinversuch No. 6.

Digifolinampulleninhalt 1 : 16. Wiederbelebung eines schlecht schlagenden Herzens durch Digifolin. Bedeutende Steigerung des Pulsvolumens von Ventrikel und Vorhof.



(nach 8—15 Min.) kam es unter langsamem Rückgang der Frequenz zu einer noch viel bedeutenderen Erhöhung des Pulsvolumens (vgl. Fig. 2d bis 2f). An dieses therapeutische Stadium der Digifolinwirkung schloß sich dann (nach 21—51 Min.) ein zweites (toxisches) Stadium mit den bekannten Erscheinungen (zunehmende systolische Kontraktur, weitere Verminderung der Frequenz) (vgl. Fig. 2g, 2h, 2i). Später folgte ein (drittes) Stadium der beginnenden spontanen Erholung (intensive Ventrikelkontraktionen mit verzögertem Ablauf der Erschlaffung, niedriger Frequenz) (vgl. Fig. 2k).

Aber nicht bloß an geschädigten Herzen läßt sich die therapeutische Wirkung von Digitalispräparaten im Sinne einer Arbeitssteigerung nachweisen. Bei geeigneter Dosierung tritt sie auch bei solchen isolierten Herzen zutage, die von vornherein gut, wenn auch nicht maximal arbeiten. Beispiele dieser Art bieten Fig. 3 (Wirkung von Digifolinampulleninhalt 1 : 8) sowie die Silhouettenkurve [1]) der Fig. 4 (Wirkung von Digifolinampulleninhalt 1 : 16) (vgl. auch Fig. 15).

Die qualitative Prüfung von Digitalispräparaten auf die einzelnen Bestandteile der Glykosidgemenge auszudehnen, begegnet manchen Schwierigkeiten. Man hat sich hierbei vielfach chemischer Methoden bedient und zwar vor allem gewisser Farbreaktionen, insbesondere der Kellerschen Reaktion [2]). Nach den Untersuchungen von F. Kraft [3]) ist aber diese Reaktion zum Digitoxinnachweis nicht geeignet, da auch andere in den Digitalisblättern enthaltene Glykoside, und zwar das „Gitalin“ und das „Anhydrogitalin“ (Kraft) die Kellersche Reaktion geben. Da ferner das Gitalin nach Kraft in Chloroform leicht löslich ist, so ist auch der Versuch einer Trennung von Digitoxin von den übrigen Digitalisglykosiden mit Hilfe von Chloroform nicht mehr angängig. Die einfacheren chemischen Methoden versagen hier also. Pharmakologisch unterscheidet sich das Digitoxin vom Digitalin dadurch, daß es bei Durchblutungsversuchen nach Langendorff stärker gefäßverengernd wirkt [4]). Es wäre möglich, diese Erscheinung bei der Unterscheidung der Digitalisglykoside zu benutzen, indes ist zu bedenken, daß die Versuche nach Langendorff zu kompliziert sind, um eine bequeme Arbeitsmethode darzustellen.

Für die quantitative Wertbestimmung von Digitalispräparaten sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen.

---

1) Vgl. Straub, l. c. S. 396. Fühner, l. c. S. 93.

2) Keller, Ber. d. Pharm. Ges. Bd. 5. S. 278. 1895; vgl. auch Kiliani, Arch. d. Pharm. Bd. 234. S. 275. 1896.

3) l. c. S 132.

4) Vgl. Gottlieb und Magnus, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 47. S. 135. 1901; vgl. auch O. Loeb, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. S. 64. 1904.

Fig. 3. Digifolinversuch No. 9.

Digifolinampulleninhalt 1:8. Bedeutende Erhöhung des Pulsvolumens 1—8 Min. nach Giftzufuhr bei nur sehr wenig verminderter Frequenz.

(Vor Giftzufuhr gute, wenn auch nicht maximale Herzaktion.)

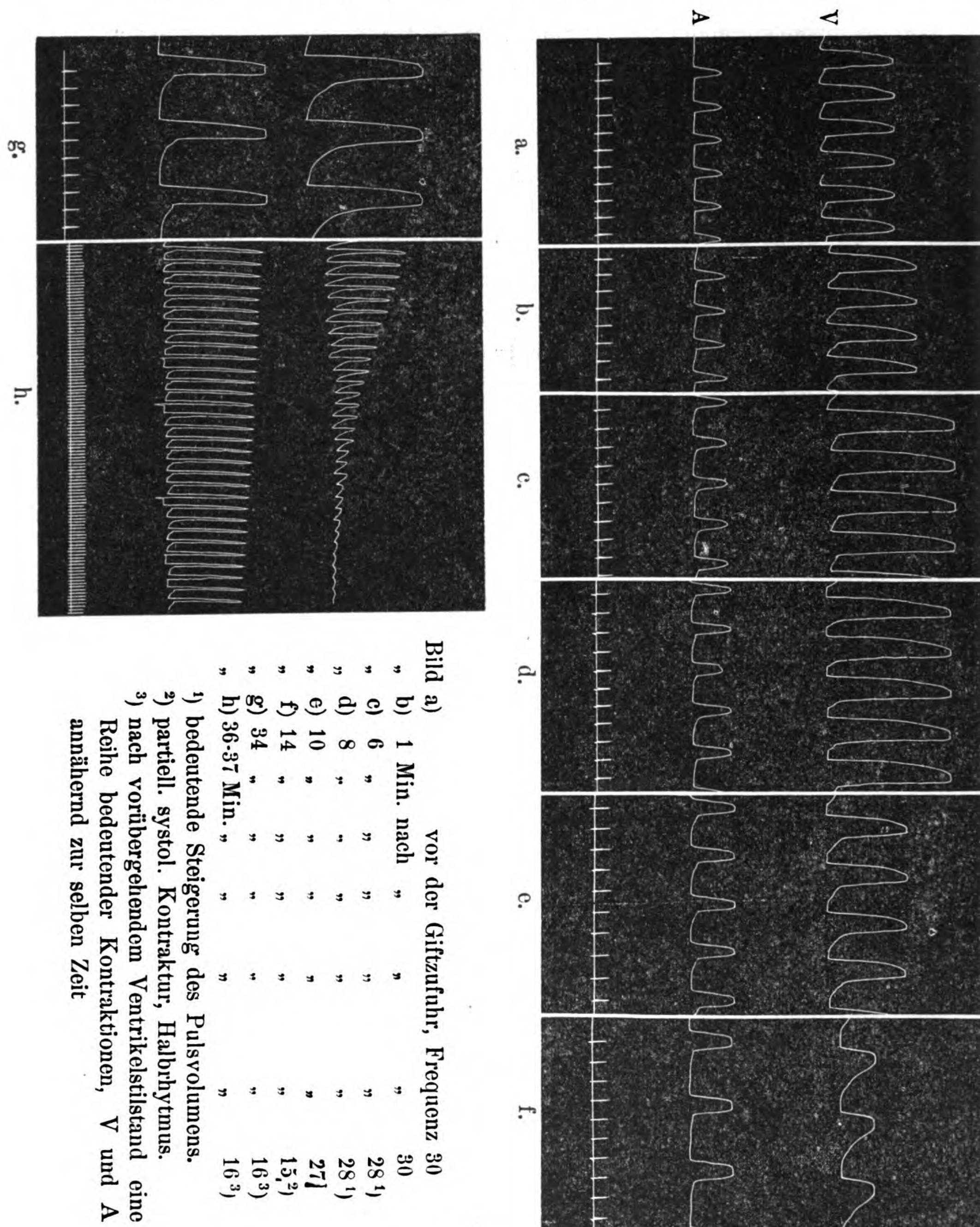


Bild a)	vor der Giftzufuhr, Frequenz	30
„ b) 1 Min. nach	„ „ „	30
„ c) 6 „ „	„ „ „	28 [1]
„ d) 8 „ „	„ „ „	28 [1]
„ e) 10 „ „	„ „ „	27
„ f) 14 „ „	„ „ „	15,[2]
„ g) 34 „ „	„ „ „	16 [3]
„ h) 36-37 Min. „	„ „ „	16 [3]

[1]) bedeutende Steigerung des Pulsvolumens.

[2]) partiell. systol. Kontraktur, Halbrhytmus.

[3]) nach vorübergehendem Ventrikelstilstand eine Reihe bedeutender Kontraktionen, V und A annähernd zur selben Zeit

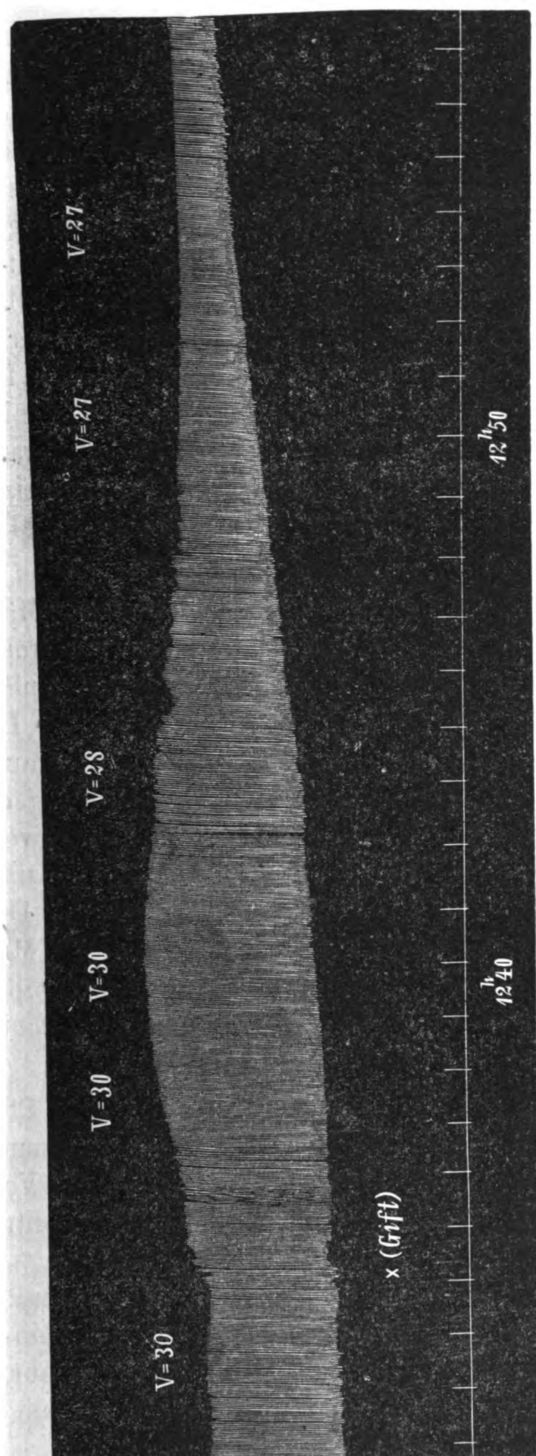


Fig. 4.

Digifolinversuch No. 26.

Digifolinampulleninhalt 1:16.

Erhöhung des Pulsvolumens etwa 2—9 Min. nach Digifolinzufuhr bei gleichbleibender Frequenz.

(Herzaktion vor Giftzufuhr gut.)

Will man verschiedenartige Glykoside aus der Digitalisgruppe mit einander vergleichen, so sind im allgemeinen Untersuchungen am ausgeschnittenen Organ maßgebender als Versuche am ganzen Tier, da die Resorptionsgeschwindigkeit der einzelnen Glykoside, wie P. Trendelenburg feststellte[1]), verschieden ist. Bei reinen Präparaten und gereinigten Gemengen ist dieser Weg auch, sofern die Wasserlöslichkeit der zu untersuchenden Substanzen genügend groß ist, ohne weiteres gangbar; bei galenischen Präparaten unterliegt er aber den oben erwähnten Einschränkungen (vgl. oben S. 150). Da die in den Drogen enthaltenen Nebensubstanzen mit wachsender Verdünnung weniger große Störungen verursachen, wird es aber im allgemeinen möglich sein, auch bei den ungereinigten oder weniger ausgiebig gereinigten Präparaten wenigstens die Grenzkonzentration, die gerade noch imstande ist, den dauernden Herzstillstand herbeizuführen, als Maßstab der Giftwirkung zu benutzen, wie dies Trendelenburg auch für die reinen Präparate vorschlägt[2]).

Beispielsweise war bei den von mir im Februar und März 1912 untersuchten Präparaten die Grenzkonzentration für Strophanthin (Thoms) zwischen 1 : 40 000 und 1 : 80 000, für Digifolinampulleninhalt zwischen 1 : 8 und 1 : 16, für Digitalisinfus (von titrierten Digitalisblättern 1911) zwischen 1 : 100 und 1 : 200. Es sind hieraus leicht quantitative Beziehungen zwischen den drei Untersuchungsobjekten zu entnehmen. Diese Beziehungen werden noch präzisiert, wenn man die Zeit, in der bei der höheren Konzentration der Herzstillstand eintrat (im Mittel bei Strophanthin-Thoms 1 : 40 000 in 67, bei Digifolinampulleninhalt 1 : 8 in 59, bei Digitalisinfus 1 : 100 in 133 Min.), mit berücksichtigt, ohne dabei etwa eine genaue umgekehrte Proportionalität zwischen der Giftkonzentration und der Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes anzunehmen.

Es ist bemerkenswert, daß bei der Untersuchung von Strophanthin-Thoms und von Digifolin beide obenerwähnten Untersuchungsmethoden (sowohl das Straubsche Verfahren als auch die Ventrikel-Vorhof-Methode) im wesentlichen die gleichen Grenzkonzentrationen ergaben.

Denn, wie aus Tabelle II ersichtlich ist, lag auch bei Anwendung eines kleinen Kreislaufs die Grenzkonzentration für Strophanthin-Thoms zwischen 1 : 40000 und 1 : 80000, für Digifolinampulleninhalt zwischen 1 : 8 und 1 : 16. Nur trat bei höheren Giftkonzentrationen im Fall

1) l. c. S. 263—264.

2) l. c. S. 264.

der vollkommenen Durchströmung des ganzen Herzens der Herzstillstand früher ein als bei dem Straubschen Verfahren, bei dem bekanntlich in der Hauptsache nur der Ventrikel von der Giftlösung berührt wird.

Tabelle II.

Strophanthin Thoms			Digifolinampulleninhalt		
Konzentration	Dauerstillstand		Konzentration	Dauerstillstand	
	bei Methode nach Straub	bei Kreislaufmethode		bei Methode nach Straub	bei Kreislaufmethode
	nach Minuten			nach Minuten	
1 : 40000	67	51	1 : 8	59	30
1 : 80000	∞	∞	1 : 16	∞	∞

Bei größeren quantitativen Untersuchungsserien ist wohl von beiden Methoden das Straubsche Verfahren wegen dessen Einfachheit vorzuziehen.

Will man den Vergleich zwischen zwei Herzglykosiden eingehender führen, so wird man sich jedoch nicht mit der Ermittelung der Grenzkonzentration begnügen. Man wird vielmehr noch andere Vergleichspunkte suchen. Schmiedeberg wählte die Zeit von der Giftzufuhr bis zum Herzstillstand als Vergleichsmoment[1]). Straub schlug vor, bei der Wertbestimmung der Digitalisblätter die Infuskonzentration, „die auch nach erfolglosen Auswaschversuchen eben gerade den Ventrikel tötet", als Maßstab zu benutzen[2]). Doch scheint es mir für die Zwecke der quantitativen Wertbestimmung nicht sehr geeignet zu sein, die Grenze der Auswaschmöglichkeit als maßgebenden Faktor zu betrachten. Diese Grenze mag in der Theorie scharf sein, in praxi ist sie es aber kaum. So war ich überrascht, in einzelnen Fällen von Strophanthinvergiftung die Reversibilität höher zu finden, als bei der Höhe der angewandten Giftkonzentration und im Hinblick auf die Erfahrungen von Straub bei Strophanthin zu erwarten stand. Beispiele dieser Art geben Fig. 5 und Fig. 6.

Beim Vergleich verschiedener Glykoside ist überdies die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß die Auswaschfähigkeit der verschiedenen Stoffe sich verschieden verhalten kann. Nach meinen bisherigen Beobachtungen gelingt in der Tat die Auswaschung von Strophanthin

1) l. c. S. 311.
2) l. c. S. 407.

Fig. 5. **Strophanthinversuch** No. 36. Strophanthin crist. (Thoms) 1:10000.

Bild a) Vergiftung.

„ b) Erholung nach Zufuhr von Ringerscher Lösung.

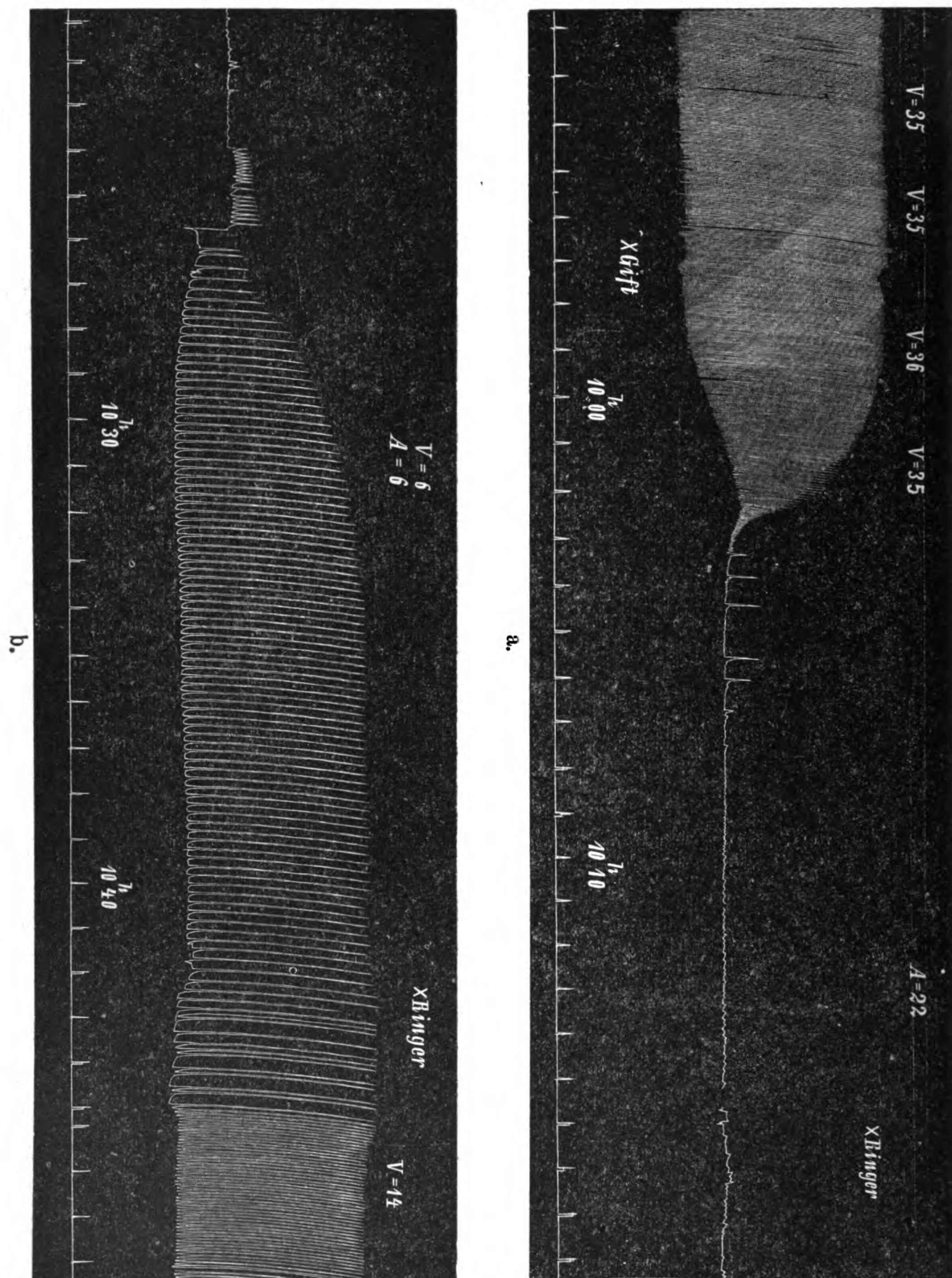
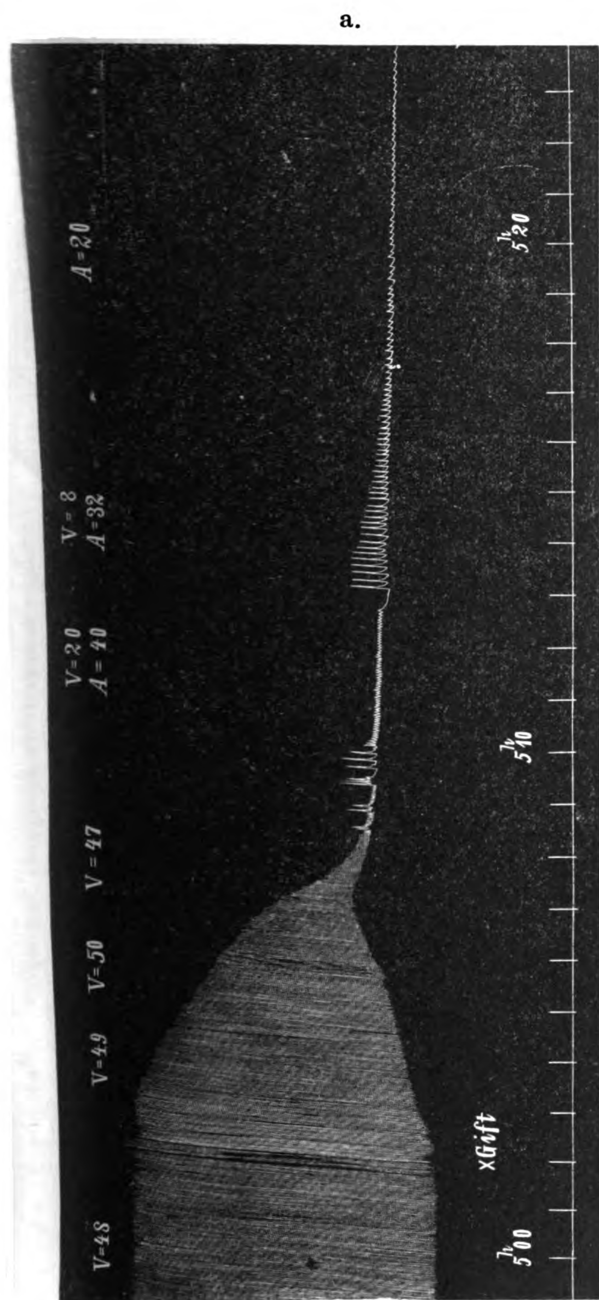


Fig. 6. **Strophanthinversuch** No. 35a.
Strophantin crist. (Thoms) 1 : 20000.

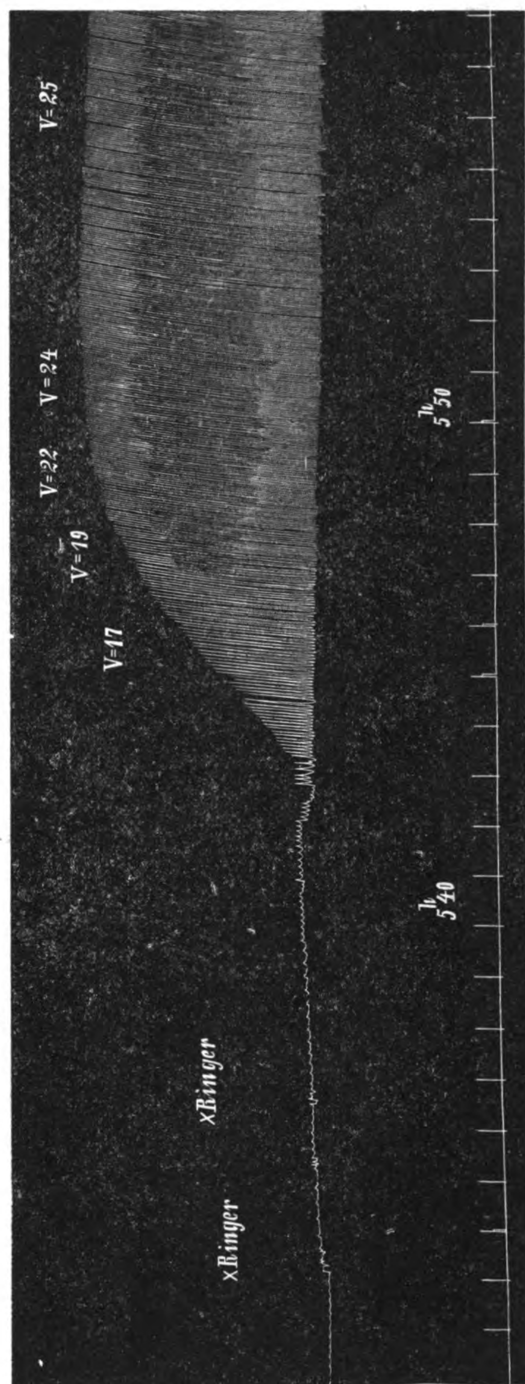
Bild a) Vergiftung.

„ b) Erholung nach Zufuhr von Ringerscher Lösung.

a.



b.



(Thoms) relativ leichter als von Digifolin. Es scheint also, vorausgesetzt daß diese Versuche durch weitere Beobachtungen Bestätigung finden sollten, zwischen den Digitalisglykosiden im engeren Sinne und den Zellbestandteilen des Herzens, auf die sie wirken, eine festere Bindung stattzufinden, als zwischen letzteren und dem Strophanthin.

Zuverlässigere Vergleichswerte erhält man sicherlich bei Aufstellung einer Wirksamkeitsskala, indem man vier Wirksamkeitsstufen des Standardpräparates aufstellt, die man als Maßstab für das zu untersuchende Präparat benutzt. Dieses Vorgehen lehnt sich an das Verfahren von Straub [1]) bei seinen quantitativen Untersuchungen über den Chemismus der Strophanthinwirkung an. Während aber Straub bei der Charakterisierung dieser vier Stufen wesentlich den Effekt der Dehnung nach eingetretenem systolischen Stillstand sowie graduelle Unterschiede der Reversibilität zur Charakterisierung dieser vier Stufen heranzog, schien es mir für die hier vorliegenden Wertbestimmungen zweckmäßiger zu sein, in erster Linie

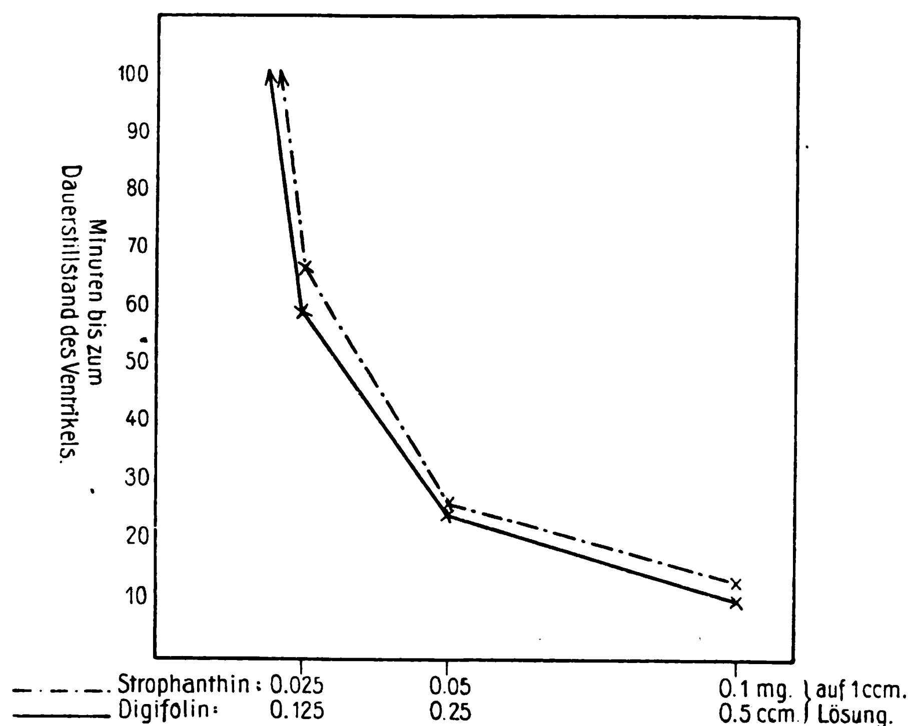


Fig. 7.

Graphische Darstellung der Digifolinwirkung (Digifolinampulleninhalt) im Vergleich zur Wirkung von Strophanthin crist. (Thoms).

1) l. c. S. 396.

die Zeit, die von der Giftzufuhr bis zum Dauerstillstand verstreicht, zu berücksichtigen. Als Standardpräparat benutzte ich (ebenso wie Schmiedeberg) das kristallisierte Strophanthin (nach Thoms) (von Merck bezogen) und stellte die toxische Wirksamkeit von vier Lösungen fest, deren Konzentration sich wie $1 : \frac{1}{2} : \frac{1}{4} : \frac{1}{8}$ verhielt, und zwar in der Weise, daß die letztgenannte größte Verdünnung (Wirkungsstufe 4) nicht mehr imstande war, einen Dauerstillstand zu erzielen, während die nächsthöhere Konzentration (Wirkungsstufe 3) die maximale Giftwirkung noch bewirkte, so daß also die Grenzkonzentration zwischen Stufe 3 und 4 lag. Es wurde nun für Stufe 1, 2 und 3 die mittlere Wirkungszeit von der Giftzufuhr bis zum Dauerstillstand festgestellt und aus den gewonnenen Zahlen eine Kurve konstruiert. Letztere wurde mit einer zweiten Kurve, die auf ganz gleichem Wege von dem zu untersuchenden Präparat gewonnen wurde, verglichen, wie Fig. 7 zeigt.

Aus den beiden Kurven der Fig. 7 läßt sich durch graphische Interpolation folgendes feststellen:

Dauerstillstand tritt ein:

in 13 Minuten				
Durch Digifolinampulleninhalt: 0,44 ccm	1 ccm	Digifolinampulleninhalt	= 0,23 mg	Strophanth. (Thoms).
Durch Strophanthin (Thoms): 0,100 mg				
in 24 Minuten				
Durch Digifolinampulleninhalt: 0,25 ccm	1 ccm	Digifolinampulleninhalt	= 0,23 mg	Strophanth. (Thoms).
Durch Strophanthin (Thoms): 0,058 mg				
in 59 Minuten				
Durch Digifolinampulleninh.: 0,0125 ccm	1 ccm	Digifolinampulleninhalt	= 0,24 mg	Strophanth. (Thoms).
Durch Strophanthin (Thoms) 0,03 mg				

Bei Aufstellung eines solchen in Zahlen ausgedrückten Vergleichs ist es selbstverständlich nötig, sich der Fehlerquellen bewußt zu sein, die bei jedem physiologischen Vergleichsverfahren unvermeidlich sind. Beispielsweise ist nach Schmiedeberg[1]) die Empfänglichkeit der Froschherzen für die Digitalisglykoside eine nach den Jahreszeiten wechselnde. Auch die Temperatur, bei der die Versuche vorgenommen werden, hat Einfluß auf die Resultate, wie Trendelenburg zeigte[2]) Die vergleichenden Versuche müssen also zu gleicher Zeit und bei

1) l. c. S. 322.
2) l. c. S. 264.

gleicher Temperatur vorgenommen werden. Es muß vor allem auch eine genügende Anzahl von Versuchen angestellt werden, um brauchbare Mittelwerte zu bekommen. Auf keinen Fall darf man von einer solchen Versuchsserie eine allzugroße mathematische Genauigkeit erwarten und wird beispielsweise bei dem oben angeführten Resultat: 1 ccm Digifolinampulleninhalt = 0,23 mg Strophanthin crist. (Thoms) die letzte Dezimale als unsichere Größe ansehen müssen. Denn mag man noch so sehr unter gleichen Bedingungen arbeiten, so bietet doch noch der einzelne Versuch manche Schwierigkeit für die Beurteilung. So ist zu berücksichtigen, daß namentlich bei Einwirkung schwächerer Giftkonzentrationen der Eintritt des Dauerstillstandes nicht immer leicht zu fixieren ist. Denn der Ventrikel bleibt vor dem definitiven Stillstand unter dem Einfluß von Digitalisglykosiden häufig vorübergehend in mehr oder weniger stark ausgebildeter systolischer Kontraktur stehen und fängt dann plötzlich — nicht selten erst nach mehreren Minuten — wieder an spontan zu schlagen (vgl. Fig. 9, 10, 14), und zwar pflegt diese Wiederaufnahme des Spontanrhythmus entweder sich so zu vollziehen (wie aus Fig. 9 und 10 ersichtlich ist), daß der Ventrikel Gruppen von meist verhältnismäßig kräftigen Kontraktionen macht, wobei innerhalb jeder Gruppe wieder ein gewisses Hinstreben zur systolischen Kontraktur erkennbar ist, oder aber in der Weise, daß der Ventrikel in langen Intervallen einzelne Kontraktionen ausführt (vgl. Fig. 14). Es ist also nötig, daß man eine zeitlang (etwa eine Viertelstunde) seit der letzten Kontraktion verstreichen läßt, ehe man den definitiven Ventrikelstillstand feststellt. Man könnte daran denken, den ersten vorübergehenden Ventrikelstillstand an Stelle des definitiven Stillstands als Maßstab heranzuziehen, doch ist der erstere keine konstante Erscheinung, und es ist überdies schwer zu entscheiden, wo ein „großes Intervall" aufhört und ein „vorübergehender Stillstand" anfängt. Ein nicht zu unterschätzendes Vergleichsmoment liegt, wie die Fig. 8 bis 15 zeigen, abgesehen von der Wirkungszeit auch in der Art des Anstiegs zur systolischen Kontraktur, überhaupt im ganzen Vergiftungsverlauf, wie er mit Hilfe von Silhouettenkurven nach Straub rasch zu übersehen ist.

Aus den Figuren 8 bis 15 ist unschwer erkennbar, daß folgende Kurven mehr oder weniger weitgehende Analogien speziell in bezug auf die Schnelligkeit und den Grad des Anstiegs zur systolischen Kontraktur, sowie überhaupt im ganzen Verlauf zeigen:

Fig. 11 und Fig. 15 (vgl. auch Fig. 4) = Wirkungsstufe 4 (Strophanthin-Thoms 80 000 und Digifolinampulleninhalt 1:16): langsamer Anstieg in etwa 15—25 Minuten zu einer wenig ausgebildeten



VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG.

einen Blick auf die umfangreichen Bändereihen der neuen Nachschlagebücher zu werfen, welche das Tatsachenmaterial der Biochemie in sich bergen, um sich darüber klar zu werden, daß dieses Buch, selbst wenn sein Umfang den ihm gesetzten Raum um ein Vielfaches überschreiten würde, Vollständiges weder bieten kann noch will. In Wirklichkeit ist das hier Vorgebrachte nur eine Auswahl aus der übergroßen Fülle vorliegenden Materiales; — ein Ausschnitt aus der Welt biochemischen Geschehens. Dadurch, daß ich aber eine Auslese treffen mußte, konnte ein stark subjektives Moment bei bestem Willen nicht vermieden werden. Ich konnte ja eben nur das auswählen, was mir besonders ansprechend und zur Darstellung im Zusammenhange dieser Vorlesungen in erster Linie geeignet schien. Ich möchte aber, trotzdem dies eigentlich selbstverständlich ist, doch ausdrücklich betonen, daß das Nichtzitieren einer Arbeit nicht etwa ohne weiteres in dem Sinne gedeutet werden möge, als ob ich dieselbe für weniger wertvoll halten würde. Jeder, der sich mit Naturwissenschaften befaßt, ist sich ja wohl im klaren darüber, daß vielfach gerade besonders wertvolle Arbeiten sich kaum dem Zusammenhange einer Vorlesung einfügen lassen, wenn ihre wesentlichen Resultate z. B. in zahlenmäßigen Ermittlungen oder methodischen Fortschritten bestehen. Auch kann eine Tatsache, die geeignet ist, den Ausgangspunkt für die wichtigsten Forschungen zu bilden, solange sie noch isoliert und außer Zusammenhang mit unserem sonstigen Wissensinhalte steht, wenig geeignet zur Mitteilung im Rahmen einer Vorlesung erscheinen.

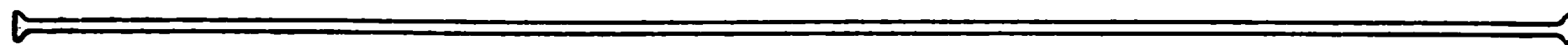
Auch möchte ich ausdrücklich betonen, daß überhaupt nur ein Bruchteil der Literatur direkt zitiert ist, der weitaus größere Teil jedoch nur indirekt durch Hinweise auf neuere Arbeiten, Monographien, Sammelreferate und Literaturverzeichnisse in guten Nachschlagebüchern angeführt wird. Insbesondere von Oppenheimers »Handbuch der Biochemie«, von Abderhaldens »Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden« und seinem »Biochemischen Handlexikon«, von Asher und Spiros »Ergebnissen der Physiologie«, von Nagels »Handbuch der Physiologie«, von Noordens »Handbuch der Pathologie und des Stoffwechsels«, von Oppenheimers »Fermenten«, von Cohnheims »Chemie der Eiweißkörper«, von Biedels »Innerer Sekretion« habe ich ausgiebigen Gebrauch gemacht. Ich glaubte mit Recht annehmen zu dürfen, daß diese Werke jedem, der auf dem Gebiete der Biochemie arbeitet, zugänglich sind und nur durch eine derartige Einschränkung der Literaturverarbeitung war es mir möglich, dieses Buch innerhalb bescheidener Grenzen zu halten und dennoch dem Leser, der sich über ein Problem orientieren will, derart an die Hand zu gehen, daß er schnell die ausführliche Literatur eines Gegenstandes ausfindig zu machen vermag.

Indem ich bei jedem einzelnen Probleme den gegenwärtigen Stand aufzugreifen versuchte, mußte ich naturgemäß auf eine historische Entwicklung desselben verzichten. Die in den Fußnoten zitierten Arbeiten sind durchaus nicht immer diejenigen, denen der größte Anteil an der Aufkläruug der betreffenden Frage gebührt, sondern vielfach eben solche, von denen aus eine schnelle Orientierung über das Gebiet möglich ist. Wer eine wissenschaftliche Frage in ihrem ganzen Umfange beherrschen will, wird natürlich stets den historischen Werdegang derselben ergründen und sich in die einschlägigen Originalabhandlungen vertiefen müssen. Dieses Buch will sich damit begnügen, den Weg in dieser Richtung zu weisen.

Auch den vorhandenen trefflichen Lehrbüchern der physiologischen Chemie beabsichtigt das Buch keinerlei Konkurrenz zu machen — schon aus dem Grunde nicht, weil es immerhin die Elemente der biochemischen Wissenschaft als bekannt voraussetzt und annimmt, daß der Leser sich dieselben durch das Studium eines Lehrbuches oder den Besuch einer Vorlesung angeeignet habe.

Eine Einschränkung der behandelten Materie habe ich in dem Sinne vorgenommen, daß ich die großen Gebiete der Immunitätslehre, der Chemotherapie, der physikalischen Chemie in ihrer Anwendung auf biologische Probleme sowie der Pflanzenchemie von vornherein ausgeschaltet habe. Ist doch jede dieser Disziplinen im Laufe der letzten Jahre zu einer selbständigen Wissenschaft herangewachsen, die nur derjenige voll zu beherrschen vermag, der ihr seine ganze Arbeitskraft widmet.

Als ich mich nach vieljährigen Vorarbeiten entschlossen habe, an die Niederschrift dieser Vorlesungen heranzutreten, tat ich dies von dem Wunsche erfüllt, meine eigene Freude an biochemischen Suchen und Erkennen anderen, die danach Verlangen tragen, zu übermitteln und auf diesem Wege meiner Wissenschaft zu dienen. Ob das Buch diesem Wunsche zu entsprechen vermag, überlasse ich dem Urteile meiner Fachgenossen, deren nachsichtiger Beurteilung ich dasselbe nunmehr vorlege.



INHALTSVERZEICHNIS.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig. 54. 8. 12. 5.

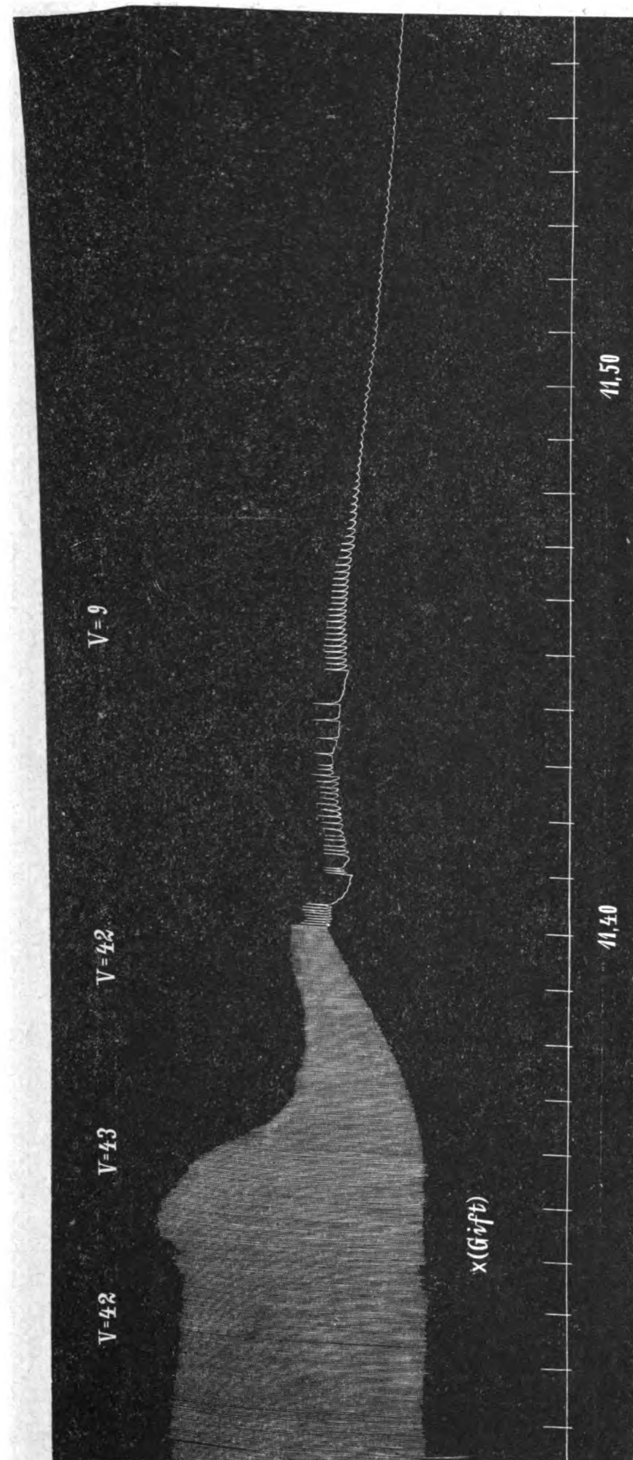


Fig. 8. Strophanthinversuch No. 32.
Strophanthin crist. (Thoms) 1:10000. Wirkungsstufe 1.

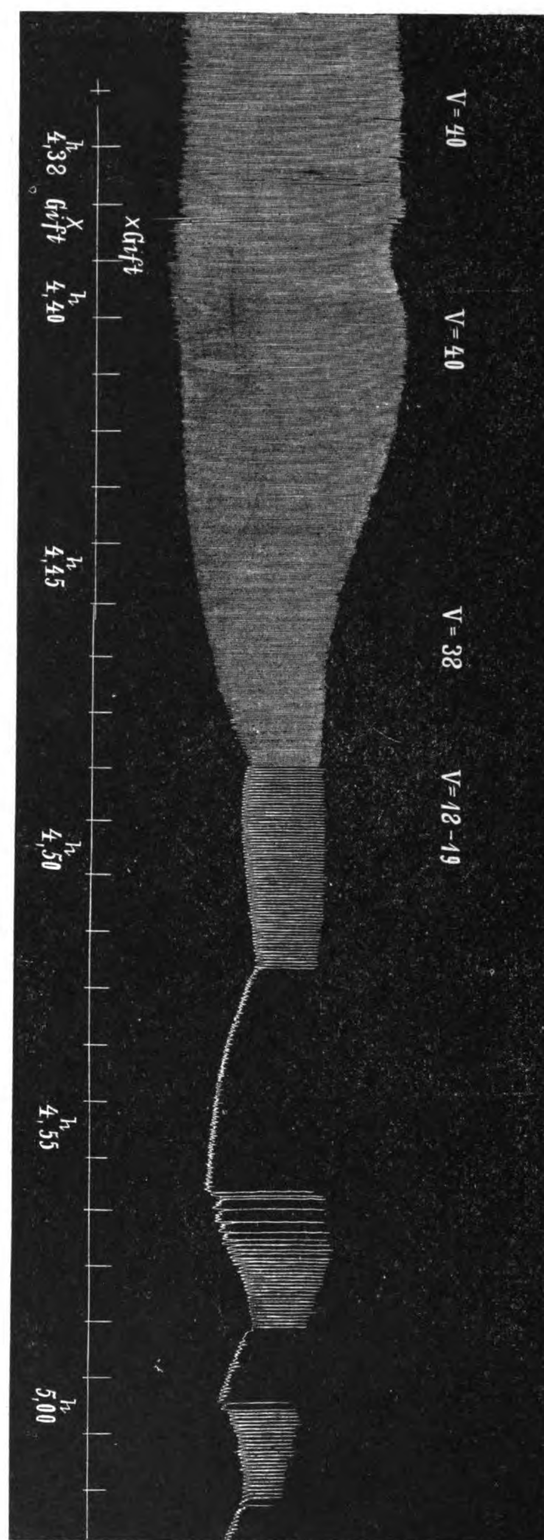


Fig. 9. Strophanthinversuch No. 27.
Strophanthin crist. (Thoms) 1:20000. Wirkungsstufe 2.

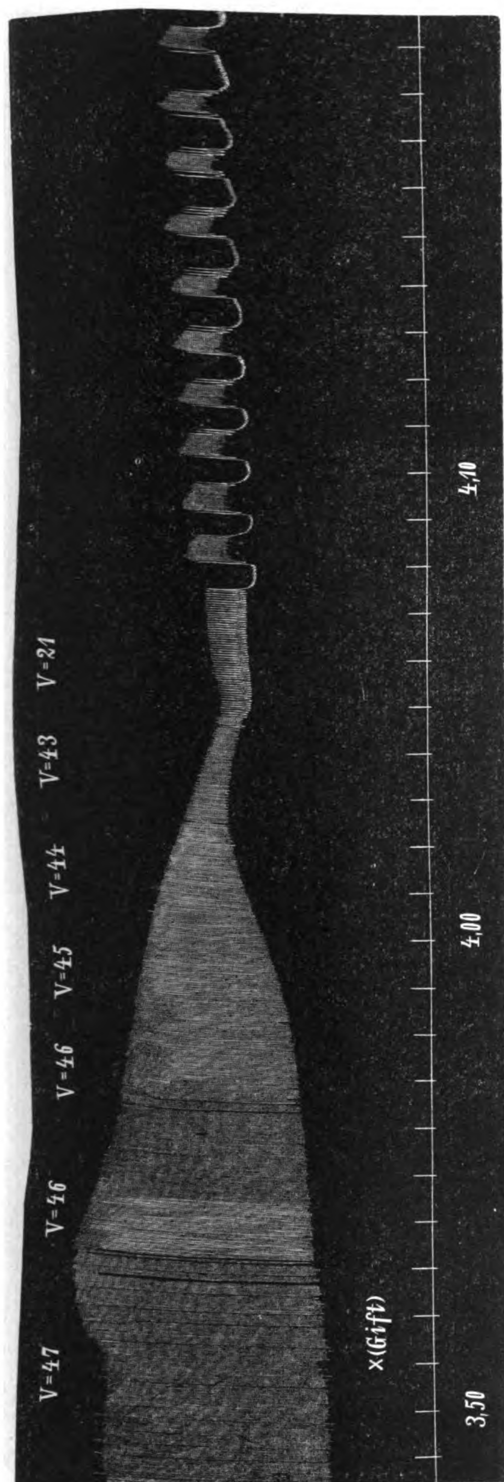


Fig. 10. Strophanthinversuch No. 30a.
(Strophanthin crist. (Thoms) 1:40000. Wirkungsstufe 3.

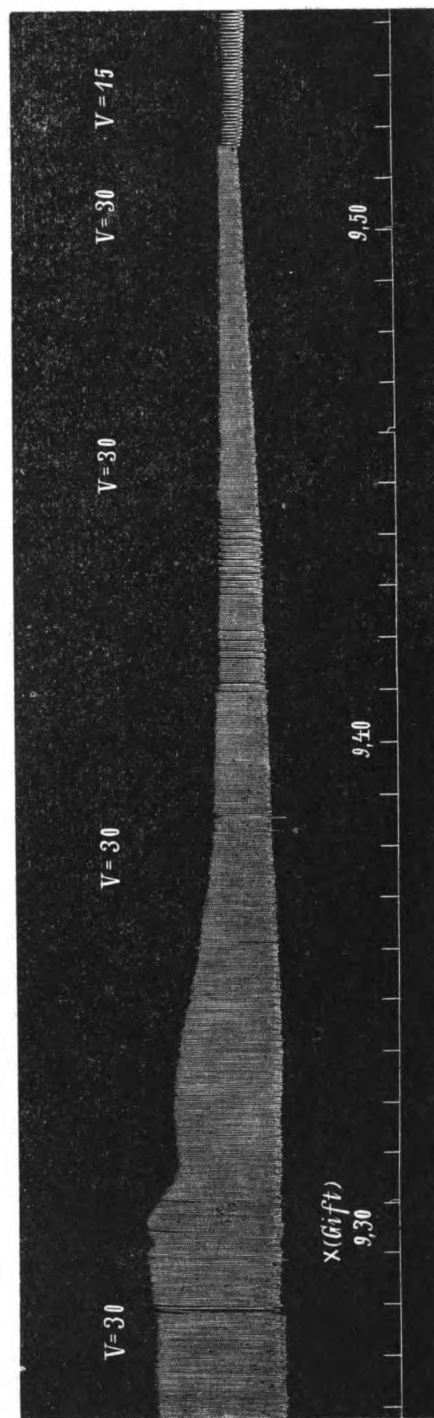


Fig. 11. Strophanthinversuch No. 30b. (Nach Erholung von Versuch 30a angestellt.)
Strophanthin crist. (Thoms) 1:80000. Wirkungsstufe 4.

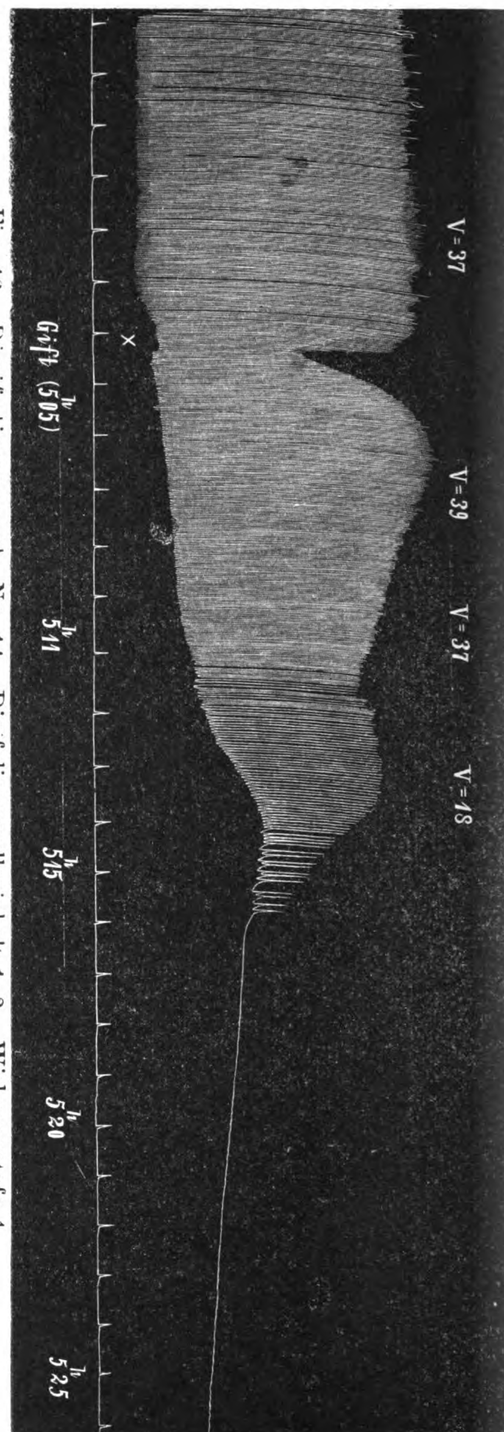


Fig. 12. Digifolinversuch No. 14. Digifolinampulleninhalt 1 : 2. Wirkungsstufe 1.

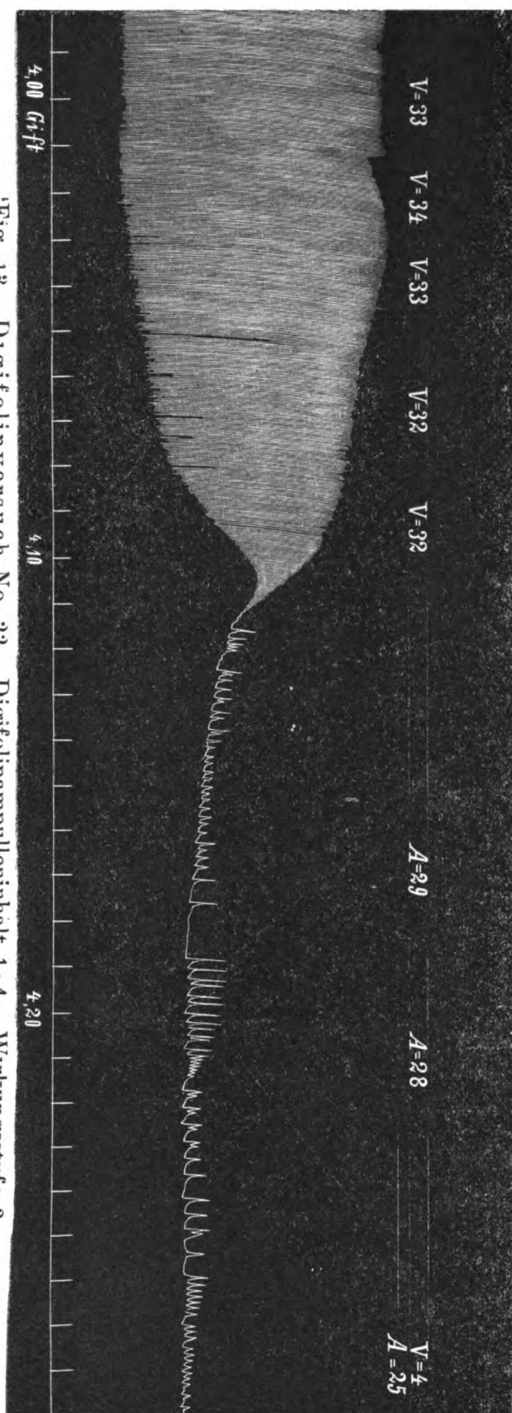


Fig. 13. Digifolinversuch No. 22. Digifolinampulleninhalt 1 : 4. Wirkungsstufe 2.

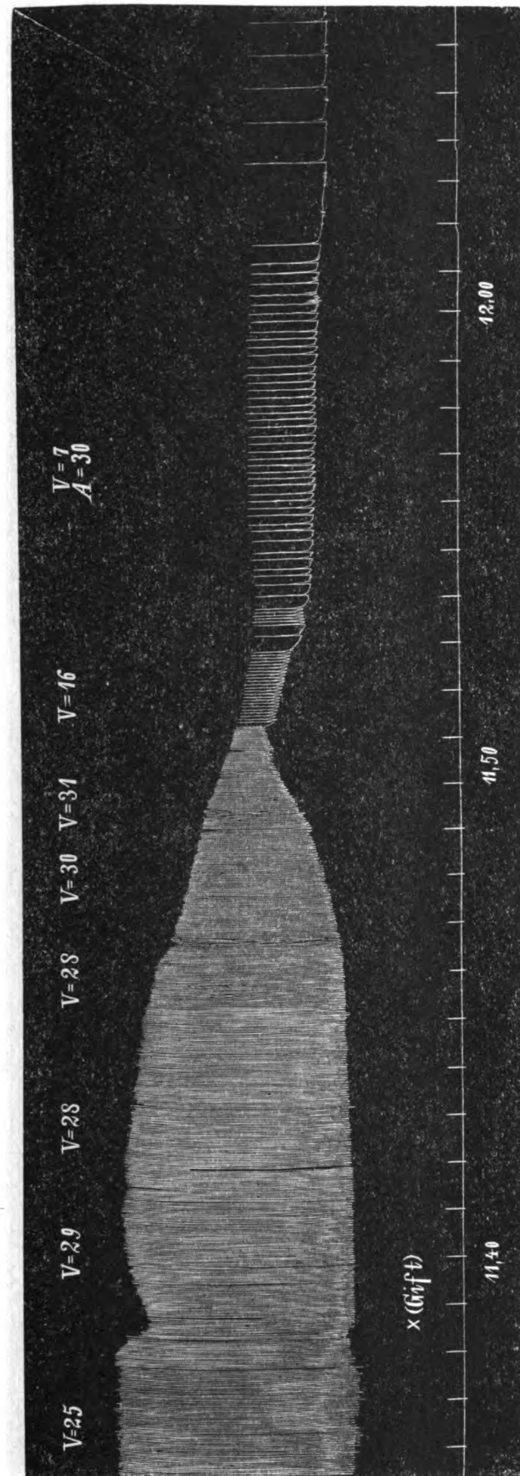
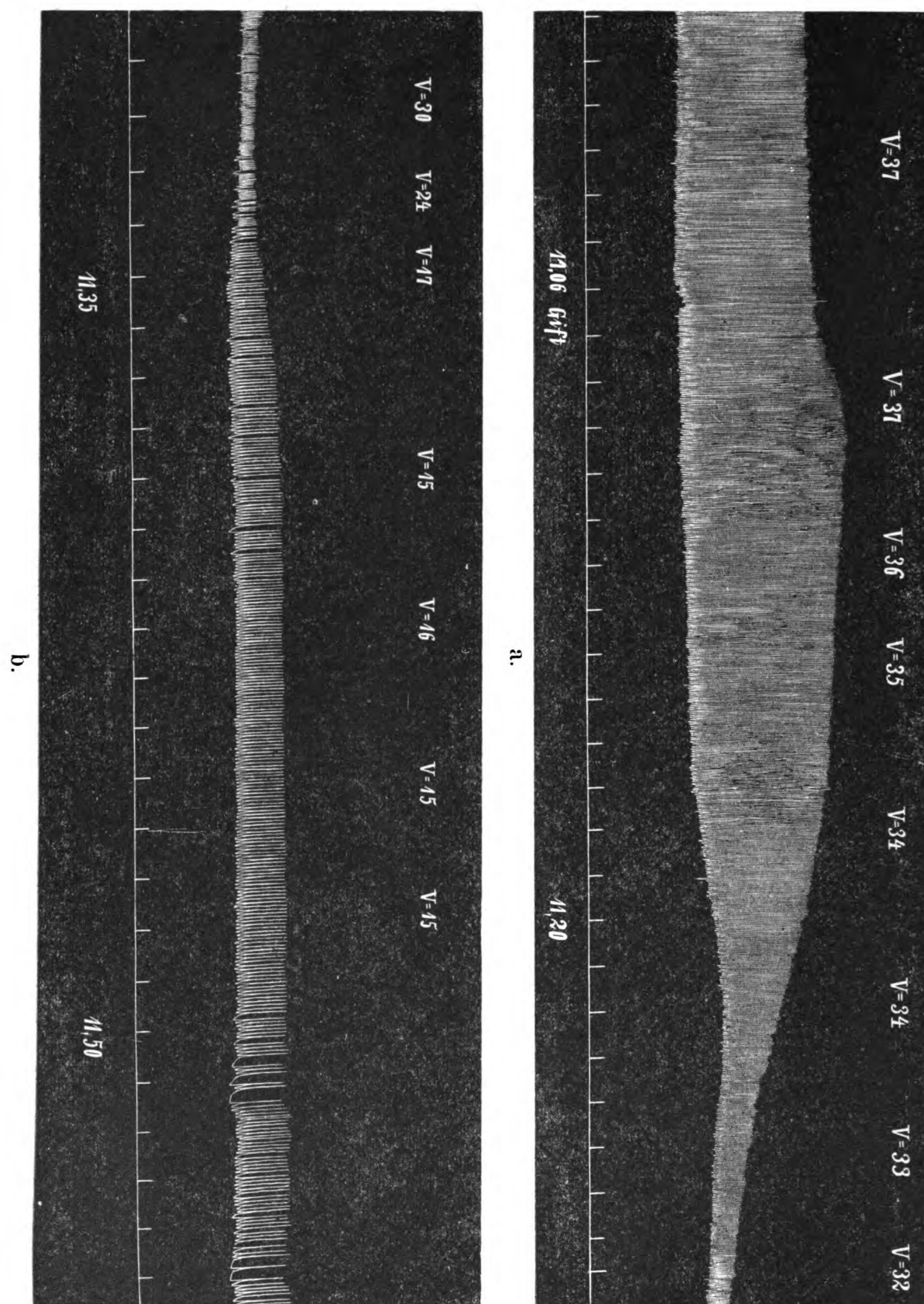


Fig. 14. Digifolinversuch No. 25.

Digifolinampulleninhalt 1:8. Wirkungsstufe 3.

Fig. 15a und 15b.
Digifolinversuch No. 18.
Digifolinampulleninhalt 1: 16. Wirkungsstufe 4.



systolischen Kontraktur, die sich im weiteren Verlauf — unter Herabgang der Frequenz — wieder spontan löst und in langsame spontane Erholung übergeht;

Fig. 10 und Fig. 14 = Wirkungsstufe 3 (Strophanthin-Thoms 1 : 40 000 und Digifolinampulleninhalt 1 : 8): Anstieg etwas rascher (in etwa 12—13 Minuten) und vor allem steiler zu einer partiellen systolischen Kontraktur, die sich — meist unter Halbierung des Rhythmus — teilweise auflöst; hierauf unter Neigung zu vorübergehendem Ventrikelstillstand Übergang zu noch niedrigerer Frequenz (entweder Einzelkontraktionen oder Gruppen) bei verhältnismäßig großer Intensität der einzelnen Kontraktion. Dauerstillstand etwa 1 Stunde nach der Giftzufuhr;

Fig. 9 und Fig. 13 = Wirkungsstufe 2 (Strophanthin-Thoms 1 : 20 000 und Digifolinampulleninhalt 1 : 4): Anstieg zu partieller systolischer Kontraktur in etwa 10 Minuten, danach Übergang zu niedrigem Rhythmus und Neigung zu vorübergehendem Ventrikelstillstand; definitiver Stillstand des Ventrikels in 20—30 Minuten;

Fig. 8 und Fig. 12 = Wirkungsstufe 1 (Strophanthin-Thoms 1 : 10 000 und Digifolinampulleninhalt 1 : 2): rascher Anstieg zu stark ausgeprägter, aber noch nicht maximaler systolischer Kontraktur in 6 bis 9 Minuten; Übergang zu langsamem Rhythmus, Dauerstillstand nach 9 bis 15 Minuten.

Natürlich darf man keine zu weitgehende Identität der entsprechenden Kurven, sondern nur allgemeinere Analogien erwarten, und man wird auch gelegentlich größere Abweichungen vom gewöhnlichen programmäßigen Verlauf erleben. So wirkte beispielsweise bei Versuch 35 a (Fig. 6) das Strophanthin 1 : 20 000 rascher, als es sonst bei Stufe 2 durchschnittlich der Fall war.

Bisher wurde der Fall angenommen, daß zwei verschiedenartige Glykoside in bezug auf ihre Wirkungsintensität zu vergleichen wären. Anders liegen die Verhältnisse beim quantitativen Vergleich verschiedener Proben ein und desselben Präparates oder beim Vergleich von zwei Präparaten, die die gleichen Herzglykoside enthalten. Hier ist man nicht auf die Untersuchungen am isolierten Organ angewiesen. Man kann vielmehr die Wertbestimmung auch am ganzen Frosch vornehmen. Auf die verschiedenen hierbei angewendeten Methoden will ich nicht näher eingehen, zumal da über dieselben von verschiedenen Seiten schon sehr viel geschrieben worden ist. Ich möchte nur kurz folgendes bemerken. Bei Untersuchungen, bei denen es mehr auf Genauigkeit als auf Raschheit der Ausführung ankommt, würde sich auch am ganzen Frosch die Aufstellung einer Wirksamkeitsskala

von 4 Wirksamkeitsstufen empfehlen in ähnlicher Weise, wie es oben für die Versuche am isolierten Herzen beschrieben wurde (vgl. oben S. 162). Es würden also 4 Giftdosen zu ermitteln sein, von denen die kleinste (4. Stufe) nicht mehr imstande ist, den Herzstillstand zu bewirken, während die größte Dosis (1. Stufe) etwa in 12 bis 15 Minuten, die 2. Dosis (2. Stufe) in 20 bis 30 Minuten die maximale Wirkung herbeiführt. Die Giftdosen und die gefundenen mittleren Wirkungszeiten würden von jeder Probe des Präparates eine Kurve liefern; die Kurven wären dann zu vergleichen. Zu den Versuchen wären Frösche (Temporarien) von möglichst gleichem Gewicht zu verwenden. Freilich ist zuzugeben, daß diese Methode der 4 Wirksamkeitsstufen wegen Mangel an Zeit oder auch wegen Mangel an Versuchstieren nicht immer durchführbar sein wird.

Von den bisher gebräuchlichen Methoden der Wertbestimmung läuft die „kurzzeitige" Methode von Focke[1]), der neuerdings eine durchschnittliche Reaktionszeit von 8 1/2 bis 10 Minuten fordert, nachdem er sich früher für etwas längere Zeiträume ausgesprochen hatte, auf die Feststellung einer Wirkungsstufe hinaus, die noch oberhalb der oben gekennzeichneten Wirkungsstufe 1 liegt; Gottlieb[2]), der die Mindestdosis bestimmt, „die bei einer Temporaria von ca. 30 g innerhalb 30 Minuten gerade noch mit Sicherheit den systolischen Stillstand herbeiführt," stellt sozusagen die Wirkungsstufe 2 fest, während E. M. Houghton[3]) die zwischen Wirkungsstufe 3 und 4 liegende Grenzdosis (tödliche Minimaldosis) als Maßstab benutzt.

Gegen die Methode von Focke haben S. Lutzkaja[4]) und ebenso Schmiedeberg[5]) schwere Bedenken erhoben. Insbesondere weisen sie darauf hin, daß bei den kleinen nach Focke als durchschnittliche Reaktionszeit zulässigen Zeiträumen unmöglich die ganze Giftmenge bis zum Eintritt des Herzstillstandes resorbiert sein kann. Berücksichtigt man ferner die Beobachtung von Kakowsky[6]), daß Lösungen von Digitalein (Merck) 1 : 10 000 000 und 1 : 50 000 annähernd die gleiche Zeit bis zum Stillstand des isolierten Herzens brauchen (9 Minuten), ferner die Beobachtung P. Trendelenburgs[7]), daß

1) Focke, Arch. d. Pharm. Bd. 248. S. 358. 1910. Münch. med. Wochenschr. Bd. 56. S. 661. 1909.

2) Gottlieb, Münch. med. Wochenschr. Bd. 55. S. 1268. 1908.

3) E. M. Houghton, Lancet. June 19, pag. 1744, 1909.

4) S. Lutzkaja, Arch. internat. de Pharm. et de Thér. Bd. 18. S. 77. 1908.

5) Schmiedeberg, l. c. S. 309 bis 310.

6) Kakowsky, Arch. internat. de Pharm. et de Thér. Bd. 15. S. 21. 1905.

7) l. c. S. 259.

Strophanthin (Boehringer) 1 : 100 000 normal in etwa 24 Minuten, eine doppelt so starke Konzentration etwa in der halben Zeit den Stillstand des isolierten Herzens bewirkt, durch eine weitere Verstärkung der Giftmenge auf das 10fache und das 100fache aber die für die 1/50000 Normallösung gefundene Zeit von 12 1/4 Minuten nur noch unerheblich variiert (etwa 11 resp. 11 1/2 Minuten), so folgt daraus daß man genaue Vergleichswerte nicht mehr finden kann, wenn man sich ausschließlich auf so kurze Reaktionszeiten stützt, wie Focke dies neuerdings tut. Selbst bei der Feststellung der höchsten Wirkungsstufe (Wirkungsstufe 1) sind daher Reaktionszeiten von etwa 12 bis 15 Minuten der Durchschnittszeit nach Focke von 8 1/2—10 Minuten vorzuziehen. Beschränkt man sich auf die Feststellung einer einzelnen Wirkungsstufe, so wird es aber überhaupt ratsamer sein, die Wirkungsstufe 2 (Dauerstillstand in 20 bis 30 Minuten) als Maßstab zu wählen, wie dies übrigens bereits vor längerer Zeit von R. Boehm[1]) geschehen ist, der bei der Prüfung der Kilianischen Präparate die Dosis feststellte, die in 15 bis 30 Minuten systolischen Herzstillstand herbeiführt.

Bei der weiteren Prüfung des Digifolins benutzte ich diese Arbeitsmethode von R. Boehm, indem ich den Fröschen (Temporarien von etwa 23 bis 26 g) die zu untersuchende Lösung vom Maul aus in den Bauchlymphsack einspritzte und die injizierte Flüssigkeit durch Streichen im ganzen Bauchlymphsack gleichmäßig verteilte. Der Frosch blieb nun 30 Minuten unverletzt in sitzender Stellung. Genau nach Ablauf dieser Zeit wurde rasch das Herz bloßgelegt und festgestellt, ob der Ventrikel sich bereits im Dauerzustand befand oder nicht. Die Konzentration der Injektionsflüssigkeit wurde so gewählt, daß möglichst etwa 0,3 bis 0,4 ccm genügten, die maximale Wirkung in 30 Minuten zu erzielen. Die Versuche wurden (Ende Mai) bei einer Zimmertemperatur von 18^0 ausgeführt. Diese Versuchsanordnung hat vor der Fockeschen Methode verschiedene Vorzüge voraus, indem folgende Momente alle im Sinne einer besseren und vollständigeren Resorptionsmöglichkeit wirken:

1. Die Resorption vollzieht sich bei dem unverletzten sitzenden Tier in natürlicher Weise, was beim aufgebundenen gefensterten Frosch nicht in gleichem Maße der Fall ist;

2. das Volumen der Injektionslösung kann kleiner gewählt werden als bei der kurzzeitigen Methode nach Focke, da die maximale Wirkung durch kleinere Dosen erzielt wird;

---

1) Vgl. Kiliani, Arch. d. Pharm. Bd. 230. S. 258. 1892.

3. man kann die Injektionsflüssigkeit über die breite Fläche des Bauchlymphsacks gleichmäßig verteilen, statt auf die Oberschenkellymphsäcke angewiesen zu sein;

4. die Zeit von 30 Minuten bietet eine ungleich größere Gewähr für vollkommene Resorption als 8 ½ bis 10 Minuten.

In der Tat gaben die Versuche durchweg einwandsfreie übereinstimmende Resultate.

Hervorzuheben ist, daß die Untersuchungsergebnisse am ganzen Frosch (Temporaria) nicht wesentlich von den bei den Versuchen am isolierten Eskulentenherzen erhaltenen abwichen. Hatte sich bei letzteren eine Analogie in der Wirkung der Konzentrationen:

Strophanthin (Thoms) 1 : 10000 und Digifolinampulleninhalt 1 : 2,
" " 1 : 20000 " " " 1 : 4

usw. ergeben, so fand sich bei den Versuchen am ganzen Frosch dementsprechend eine Identität in der Wirkungsstärke gleicher Volumina von:

Strophanthin (Thoms) 1 : 5000 u. Digifolinampulleninhalt (unverdünnt)
Der Unterschied war nur der, daß die Wirksamkeit des Strophanthin im Vergleich zum Digifolin am ganzen Frosch etwas größer erschien als am isolierten Herzen. Indes war die Differenz keineswegs bedeutend, indem 1 ccm Digifolinampulleninhalt nach den Versuchen am isolierten Herzen reichlich 0,2 mg (mit Vorbehalt berechnet auf 0,23 mg), am ganzen Frosch knapp 0,2 mg Strophanthin-Thoms entsprachen. Am ganzen Frosch lag nämlich die Grenze der in 30 Minuten erzielten maximalen Wirkung für unverdünntes Digifolin sowie für Strophanthin-Thoms 1 : 5000 zwischen 0,35 und 0,30 ccm Injektionsflüssigkeit; für Strophanthin 1 : 5000 etwas näher an 0,30 ccm heran als für Digifolin. Es ergibt sich hieraus, daß die Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit zwischen den eigentlichen Digitalisglykosiden und dem Strophanthin dann nicht mehr so stark in die Wagschale fallen, wenn man in der oben angegebenen Weise verfährt, also insbesondere den Gifteffekt beim bis dahin unverletzten Tier erst nach 30 Minuten prüft.

Was den Vergleich von Digifolinampulleninhalt und Digitalisinfus betrifft, so hatte sich aus den Versuchen am isolierten Herzen ergeben, daß Digifolinampulleninhalt 1 : 8 in durchschnittlich 59 Minuten; Infusum Digitalis Foliorum titr. 1911 1 : 100 in durchschnittlich 133 Minuten den Dauerstillstand des Ventrikels herbeiführte (vgl. oben S. 158), daß also Digifolinampulleninhalt 1 : 8 stärker wirkt als Infusum Fol. titr. 1 : 100 oder mit anderen Worten, daß 1 ccm Digifolinampullen-

inhalt wirksamer ist als 0,08 g Folia Digitalis titrat. 1911. Die Versuche am ganzen Frosch zeigten nun, daß gleiche Volumina von unverdünntem Digifolinampulleninhalt und von 10 proz. Infusum Digitalis Fol. titr. 1911 fast genau die gleiche Wirkungsstärke entfalteten, indem bei beiden 0,35 ccm genügten, um in fast allen Fällen im Verlaufe von 30 Minuten den Dauerstillstand des Ventrikels zu bewirken, während 0,30 ccm hierzu nicht hinreichten. Es entspricht nach diesen Versuchen am ganzen Frosch also 1 ccm Digifolinampulleninhalt 0,1 g der Folia Digitalis titrata 1911. Auch bei diesem Vergleich von Digifolin und Digitalisinfus stimmen also im wesentlichen die Ergebnisse der Versuche am ganzen Frosch (Temporaria) mit denen am isolierten Eskulentenherz überein. Nur erschien das Digitalisinfus — offenbar infolge seiner Beimengungen — am isolierten Herzen relativ etwas stärker wirksam als am ganzen Frosch. Die Verhältnisse liegen hier also umgekehrt wie bei dem oben angeführten Vergleich zwischen Digifolin und Strophanthin, bei dem Strophanthin am ganzen Frosch — infolge seiner rascheren Resorption — eine relativ etwas höhere Wirksamkeit entfaltete.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Die Wirkung des kristallisierten Aconitin auf die Respiration.

Von

Dr. med. et phil. C. Hartung.

(Mit 5 Kurven.)

Während bei der Aconitinvergiftung des Frosches die Erscheinungen von seiten des Herzens das Symptomenbild beherrschen, sind es bei der Vergiftung des Warmblüters in erster Linie die Veränderungen der Respiration, welche die Aufmerksamkeit des Beobachters auf sich lenken. Der Grund hierfür liegt darin, daß die Respirationsstörungen bei Zufuhr von größeren Giftdosen ungemein charakteristisch sind. Es kommt dazu, daß das Versagen der Respiration nach Aconitin von vielen Seiten[1]) als Todesursache angesprochen wird. Allerdings fehlt es andererseits nicht an Stimmen, welche den letalen Ausgang auch beim Säugetier hauptsächlich auf die Herzwirkung des Aconitin zurückführen[2]), während von Anrep[3]) einen mittleren Standpunkt einnimmt, indem er in den meisten Fällen die Herzlähmung, in anderen Fällen aber (und zwar nach kleineren Aconitingaben) die Atmungslähmung als Grund des Todes betrachtet. Es weichen also die Angaben über die Bedeutung der durch Aconitin verursachten Respirationsanomalien für die Lebensfunktion stark voneinander ab. Die bisherigen Beobachtungen über die Atmungsstörungen differieren aber auch insofern, als meist nur die Verminderung der Respirations-

1) Vgl. Lewin, Inaug.-Diss., Berlin, 1875; Murray, Philadelphia Med. Times, 1878; Mackenzie, Practitioner, 1879; Laborde, Tribune Medicale, 1892—1893; Harley (St. Thomas-Hospital Reports vol. 5, p. 145); Cash and Dunstan, Phil. Trans. Roy. Soc. Vol. 190. Ser. B. p. 264 und p. 389.

2) Vgl. Achscharumow, Arch. f. Anat. und Physiol., Physiol. Abt., 1866, S. 255; Boehm und Wartmann, Verh. d. Würzburger phys. med. Ges. N. F. Bd. 3, S. 62, 1872 (Sonderabdruck S. 19); Sharpey, cit. bei Cash and Dunstan l. c., S. 239; P. Giulini, Inaug.-Diss., Erlangen 1876.

3) von Anrep, Arch. f. Anat. und Physiol., Physiol. Abt. 1880. Suppl. Bd. S. 181.

frequenz als das wesentliche Moment angesehen wird[1]), während nach Cash und Dunstan[2]) sowie nach von Anrep[3]) der erste Effekt des Aconitins auf die Atmung immer die Beschleunigung ist, auf die erst sekundär die Verlangsamung der Respiration folgt.

Bei diesen Widersprüchen in der Beobachtung und in der Auffassung schien es nicht überflüssig zu sein, die im letzten Jahre von mir begonnenen Untersuchungen über die Eigenschaften des kristallisierten Aconitin auch auf die respirationsschädigende Wirkung auszudehnen.

Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, und zwar zunächst eine Versuchsserie an unverletzten Tieren in sitzender Stellung angestellt, wobei vor allem die Atemfrequenz genau verfolgt wurde.

Es ergab sich bei diesen Versuchen, daß keineswegs immer, sondern nur in einem verhältnismäßig geringen Bruchteil der Fälle sich eine irgendwie bemerkenswerte primäre Respirationsbeschleunigung einstellte. Häufig fehlte dieselbe vollkommen (Anhang, Protokoll 1 und 2); trat sie aber auf, so war sie gewöhnlich nur wenig ausgesprochen und kurz vorübergehend, indem sie nur eine bis mehrere Minuten anhielt (vgl. Protokoll 4); nur ausnahmsweise bedeutender und von längerer Dauer (vgl. Protokoll 6a). Es ist überdies in Betracht zu ziehen, daß schon der kleine operative Eingriff einer subkutanen Injektion an sich bei einem empfindlichen Tiere die Atmung im Sinne einer vorübergehenden Beschleunigung beeinflussen kann. Bei tief ätherisierten Tieren sahen Cash und Dunstan[4]) die Beschleunigung weniger oder gar nicht auftreten; auch ich konnte bei mit Urethan narkotisierten Tieren keine bemerkenswerte Erhöhung der Respiration nach der Aconitinzufuhr konstatieren.

Weit charakteristischer jedenfalls als dieses inkonstante primäre Beschleunigungsstadium ist das sich an dasselbe anschließende oder in anderen Fällen fast unmittelbar nach der subkutanen Applikation des Giftes beginnende Stadium der Respirationsretardation. Bei leichteren Vergiftungsfällen (bei Dosen von subkutan 0,05 bis 0,065 mg pro 1 kg Tier) verminderte sich die Atmungsfrequenz auf 60—35 Atemzüge in der Minute, ohne daß die respiratorischen Hilfsmuskeln in angestrengtere Tätigkeit traten (vgl. Protokoll 6a), bei

1) Vgl. C. Schroff, Prager Vierteljahrsschr. Bd. 42. S. 129. 1854. L. von Praag, Virchows Arch. Bd. 7. S. 438. 1854. Achscharumow l. c. C. Ewers, Inaug.-Diss. Dorpat 1873. S. 37.

2) l. c. S. 263 und 389.

3) l. c. S. 179.

4) l. c. S. 265.

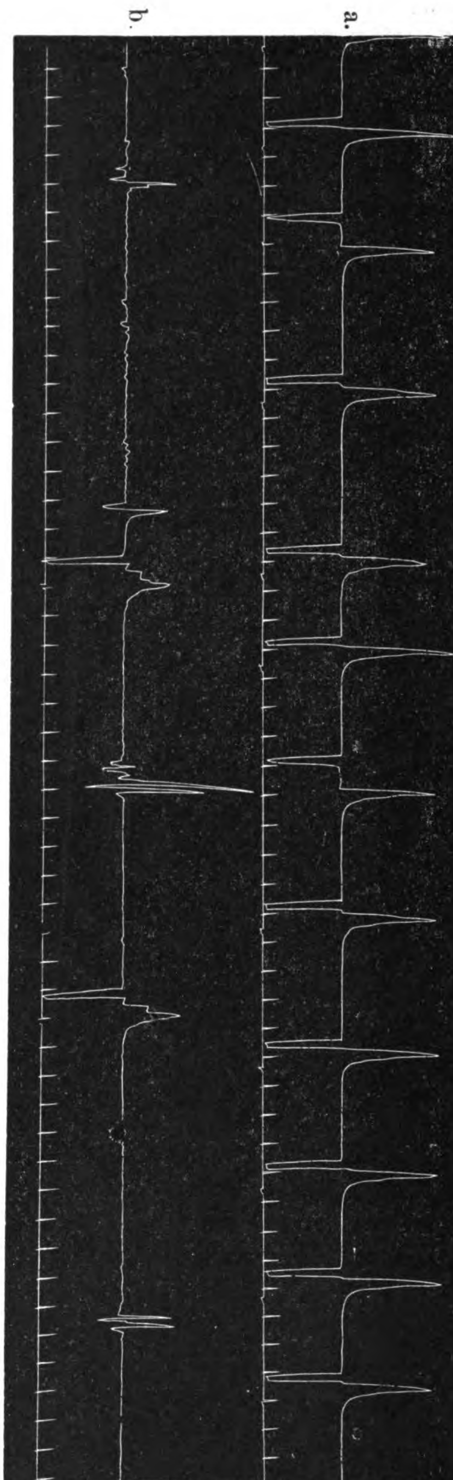


Fig. 1a.
Versuch 7. Schwere Aconitinvergiftung.
Lange exspiratorische Pausen. (Frequenz 11—15 pro Minute).

Fig. 1b.
Während der sehr langen exspiratorischen Pausen kleine Zwerchfellskontraktionen.
(Respirationsfrequenz etwa 9 pro Minute).

schwereren Vergiftungen dagegen (etwa bei Dosen oberhalb 0,075 mg pro 1 kg Tier subkutan) trat in der Regel schwere Dyspnoe auf; die respiratorischen Hilfsmuskeln um Nase und Lippen arbeiteten forziert, die Tiere schnappten nach Luft, stießen hin und wieder einen gellenden Schrei aus, waren äußerst unruhig, machten eigentümliche (dem Brechakt ähnliche) Würgbewegungen, und die Respirationsfrequenz sank stark herab bis zu 20 und noch weniger, ja selbst 4 bis 5 Atemzügen in der Minute (vgl. Protokoll 1 und 2).

Beim näheren Studium des Atemtypus während dieser Vergiftungsphase an tracheotomierten Tieren (die Atembewegungen wurden mittels eines Mareyschen Kardiographen registiert, zwischen letzteren und der Trachealkanüle ein T-Rohr eingeschaltet, von dem der eine Schenkel mit dem Kardiographen in Verbindung stand, der andere frei in der Luft mündete) fand ich die Beobachtungen von Boehm und Wartmann[1]) vollkommen bestätigt. In- und Exspiration folgen in der Regel unmittelbar aufeinander, dagegen liegt zwischen jeder Exspiration und der folgenden Inspiration ein längeres Intervall (vgl. Fig. 1a und 1b). Während dieser exspiratorischen Pausen kommen manchmal 2 bis 3 Hilfsexspirationen mit der Bauchmuskulatur zur Beobachtung, die sich auch bisweilen in der auf dem Kymographion registrierten Kurve als kleine Erhebungen zu erkennen geben (vgl. Fig. 2).

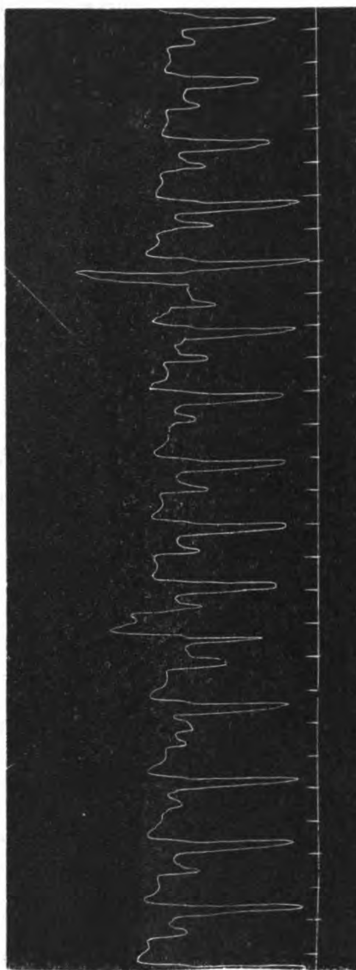


Fig. 2. Versuch 4. Schwere Aconitinvergiftung. Während der exspiratorischen Pause 2—3 Hilfsexspirationen mit der Bauchmuskulatur.

Während sehr langer exspiratorischer Pausen wurden auch gelegentlich zahlreiche kleine Zwerchfellskontraktionen bemerkt, die ebenfalls (wenn auch nur andeutungsweise) auf der Kurve zum Ausdruck gelangten (vgl. Fig. 1b). Diese Zwerchfellskontraktionen verschwanden

1) l. c. S. 35.

wieder bei Erhöhung der Atemfrequenz. Spineanu[1]), der nach dem Verfahren von Bert (unter Benutzung der Ösophagussonde) an Hunden experimentierte, hebt hervor, daß unter dem Einflusse von Aconitin die Inspiration viel länger sei als die Exspiration und während der Inspiration eine Ruhepause aufträte. Diese Erscheinung konnte ich bei Kaninchen nicht in so ausgesprochenem Maße bemerken, wenn auch die Dauer der Inspiration manchmal etwas länger war als die der kurz herausgestoßenen Exspiration.

Der weitere Verlauf der Vergiftung vollzog sich nach kleineren Aconitingaben meist so, daß die exspiratorischen Pausen allmählich kürzer, die Atmungsfrequenz dementsprechend allmählich wieder höher wurde. Parallel zu diesem Wiederanstieg der Atmungsfrequenz machte die Erholung des Tieres Fortschritte, $^3/_4$ bis 1 $^1/_2$ Stunde nach der Giftzufuhr war das Tier in solchen Fällen wieder ganz munter.

Bei schwereren Vergiftungen folgte auf das eigentliche Retardationsstadium, das gewöhnlich nicht länger als 5 bis 20 Minuten anhielt, in der Regel eine Phase wechselnder Respirationsfrequenzen, indem entweder die retardierte angestrengte Atmung zeitweise durch Remissionen der Dyspnoe bei rascher Atmung oder in anderen Fällen die wieder frequentere, nur noch wenig angestrengte Respiration durch einzelne kurze Attacken stark retardierter dyspnoischer Atmung unterbrochen wurde (vgl. Protokoll 2, 3, 5a und 5b). Dieses Stadium wechselnder Atmungsfrequenz ging entweder in dauernde Erholung über oder wurde durch den Tod des Tieres abgebrochen.

In bezug auf die übrigen Symptome, die sich während der Aconitinvergiftung äußerlich bemerkbar machten, sei nur kurz erwähnt, daß sich in schweren Fällen etwa gleichzeitig mit der Atmungsretardation starker Speichelfluß einstellte, während das Tier bei leichteren Vergiftungen imstande war, den in abnormer Menge gebildeten Speichel durch Kaubewegungen zu beseitigen. Während des weiteren Verlaufs kam bei großen Aconitingaben Parese der Extremitäten zur Beobachtung. Erst später, zu einer Zeit, zu der manchmal bereits die Atmung bedeutend besser war und die allgemeine Erholung anscheinend schon große Fortschritte gemacht hatte, traten plötzlich Konvulsionen auf, und es konnte in solchem Falle bei einem scheinbar schon erholten Tiere der Tod erfolgen.

Es wurde mehrmals festgestellt, daß bei einem derartigen Verlauf

---

1) G. D. Spineanu, Arch. intern. de Pharmacodyn. Bd. 10. S. 290 1902.

plötzlich auftretende Herzschwäche die Todesursache war, während der Atemstillstand erst sekundär erfolgte. Gelegentlich gelang es, während des Versuchs auftretende Herzschwäche durch Massieren der Herzgegend zu beseitigen. Andererseits konnte aber auch wiederholt konstatiert werden, daß das Herz erst nach dem Atmungsstillstand zu schlagen aufhörte. In wieder anderen Fällen war es zweifelhaft, ob der Tod infolge von Herzstillstand oder infolge von Atmungslähmung erfolgte. Wie bereits Lewin[1]), sowie auch Cash und Dunstan[2]) angeben, konnte bisweilen durch künstliche Atmung das Leben des Versuchstieres verlängert, vielleicht auch erhalten werden.

Es gibt aber auch noch andere Faktoren, die einem tödlichen Ausgange der Aconitinvergiftung beim Säugetiere entgegenwirken können, in erster Linie die Applikation von Atropin vor oder nach der Aconitinzufuhr. Bei seinen Versuchen über die physiologischen Wirkungen des aus Aconitum ferox dargestellten Aconitin unter R. Boehms Leitung fand Ewers[3]), daß die dyspnoischen Erscheinungen durch nachfolgende Atropininjektionen aufgehoben oder wenigstens verringert werden. Cash und Dunstan[4]) stellten bei Versuchen an Katzen fest, daß die durch Aconitin bewirkten Unregelmäßigkeiten der Herzaktion sich unter dem Einfluß von Atropininjektionen bessern und der Blutdruck danach steige. Dieselben Beobachtungen wie Ewers beim Pseudaconitin konnte ich auch beim gewöhnlichen kristallisierten Aconitin machen. Während nach den Angaben der beiden soeben genannten englischen Autoren die große Mehrzahl der Kaninchen schon bei subkutan 0,11 mg Aconitin (pro 1 kg Tier) zugrunde geht und die letale Dosis bei subkutan 0,131 mg liegt[5]) (ich selbst überzeugte mich, daß 0,155 mg pro 1 kg Tier sicher tödlich wirkt, vgl. Protokoll 2), überlebten verschiedene Kaninchen bei genügenden Atropingaben Dosen wie 0,161 mg und 0,187 mg Aconitin (vgl. Protokoll 3 und 4), obwohl in letzterem Falle die Atropinzufuhr erst nach Ausbruch äußerst schwerer Vergiftungssymptome (schwerer Dyspnoe, Konvulsionen) stattfand.

Sehr bald nach der intravenösen Zufuhr von Atropin besserte sich bei diesem Versuch (Prot. 4) der Zustand wesentlich; 3 Minuten nach der Atropininjektion verschwand der Speichelfluß, 5 Minuten

1) l. c.

2) l. c. S. 265.

3) l. c. S. 39—49, vgl. auch Boehm und Ewers, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 1. S. 385. 1873.

4) l. c. S. 258.

5) l. c. S. 268.

nach der Injektion war die Atmungsfrequenz, deren Minimum während der Konvulsionen nicht zählbar, jedenfalls aber sehr niedrig (unter 10 pro Minute) gewesen war, bereits wieder auf 49, nach 8 Minuten auf 70 angestiegen. Es folgte dann weiter eine sekundäre Beschleunigung der Atmung bis auf 158, während die ursprüngliche Frequenz etwa 110 bis 120 betragen hatte. Die Atmung war schon lange Zeit wieder annähernd normal, als etwa zwei Stunden nach der Akonitinzufuhr Konvulsionen auftraten. Nach einer weiteren Atropininjektion erholte sich das Tier sehr bald ohne Wiederholung der Konvulsionen.

Es ist bemerkenswert, daß die in diesem Falle angewandten Atropindosen ziemlich hoch waren, indem (pro 1 Kilo Tier) das erste Mal 25, das zweite Mal 12,5 mg Atropin sulf. intravenös injiziert wurden.

Bei einem anderen Versuch (vgl. Protokoll 5a und 5b), bei dem wesentlich geringere Dosen Atropin (6,25 mg pro 1 Kilo Tier) injiziert wurden, war die Beeinflussung des Vergiftungsverlaufs durch Atropin weniger präzis, obwohl hier nur 0,094 mg Aconitin (pro 1 Kilo Tier) zur Anwendung gelangt waren. Insbesondere zeigte sich, daß die antagonistische Wirkung von solchen kleinen Atropindosen nach etwa einer Stunde nachließ, was aus dem Wiederauftreten von Speichelfluß nach dieser Zeit hervorging. In einem Punkte aber ergab auch dieser Versuch eine auffallende Analogie zu dem oben beschriebenen Akonitin-Atropin-Versuche, indem nämlich auch hier auf das Retardationsstadium eine Phase sekundärer Atembeschleunigung folgte, bei dem die Atemfrequenz erheblich höher stieg (bis 230 bzw. 246) als vor der Vergiftung (etwa 88 bis 105) Es ist anzunehmen, daß diese sekundäre Beschleunigung auf der durch Bezold[1]) u. a. nachgewiesenen zentralen Erregung des Respirationsapparates durch Atropin beruht.

Auch Scopolamin scheint der Aconitinvergiftung und insbesondere den mit derselben verbundenen Respirationsstörungen entgegenzuarbeiten, wenn auch vielleicht weniger ausgesprochen und namentlich weniger anhaltend als Atropin. So zeigte ein Kaninchen, dem vorher Skopolamin (3,12 mg intravenös pro 1 Kilo Tier) gegeben worden war, nach der verhältnismäßig großen Dosis 0,109 mg Aconitin (pro 1 Kilo Tier subkutan) nur geringe Vergiftungssymptome. Ein anderes Kaninchen reagierte auf die (nach Cash und Dunstan)

1) Bezold und Blöbaum, Würzburger physiol. Untersuch. 1867. Bd. 1. S. 1; vgl. auch Wood and Cerna, Journ. of physiolog. Bd. 13. p. 870 (1892).

letale Dosis 0,133 mg (subkutan pro 1 Kilo Tier) nach Zúfuhr von Scopolamin (Scopolamin hydrobromic. 6,66 mg intravenös vorher, ferner 3,33 mg 36 Minuten nach der Aconitininjektion) zwar mit stärkeren Vergiftungserscheinungen (Herabsetzung der Atmungsfrequenz, vorübergehende Herzschwäche, Speichelfluß), das Tier erholte sich aber nach etwa einer Stunde. Auffallend war bei diesem Versuch, daß die Erscheinungen von seiten des Herzens mehr in den Vordergrund traten als die Atmungsstörungen.

Wiederholt ist der Einfluß der Vagotomie auf den Verlauf der Akonitinvergiftung Gegenstand der Betrachtung gewesen, namentlich in bezug auf den Ablauf der Zirkulationsstörungen. Auf letztere möchte ich hier nicht näher eingehen; es sei nur erwähnt, daß Cash und Dunstan[1]) nach der Vagusdurchschneidung (bei Katzen) eine Pulsbeschleunigung mit folgender Steigerung des Blutdruckes beobachteten, und daß nach Angabe derselben Autoren große überletale Aconitingaben die Endigungen des Herzvagus nicht vollkommen lähmen. Was den Einfluß der Vagotomie auf die Repirationsstörungen betrifft, so beobachtete Ewers[2]) beim Pseudaconitin nach Durchschneiden beider Vagi oder manchmal auch nur des einen ein vollkommenes Verschwinden der dyspnoischen Erscheinungen; und Ewers meint, daß Tiere, deren Vagi vor der Vergiftung oder während derselben durchtrennt werden, viel später sterben als solche, deren Vagi intakt bleiben[3]). Einen so ausgesprochenen Erfolg der Vagusdurchschneidung konnte ich bei meinen Versuchen nicht feststellen. Es wurde lediglich beobachtet, daß nach der Durchschneidung des einen Vagus in der Regel eine vorübergehende (mehrere Minuten anhaltende) mäßige Erhöhung der Atemfrequenz auftrat, indem die exspiratorischen Pausen kürzer wurden (vgl. Fig. 3).

Bei einem dieser Versuche änderte sich nach der Vagusdurchschneidung der Atemtypus nicht bloß durch eine beträchtliche Verkürzung der exspiratorischen Pausen, sondern auch durch Einschiebung einer kurzen Pause zwischen In- und Exspiration (vgl. Fig. 4).

Die elektrische Reizung des zentralen Endes vom zerschnittenen Vagus hatte entweder kurz vorübergehende Beschleunigung oder auch vorübergehenden Stillstand der Atmung zur Folge.

Die bisherigen Betrachtungen beziehen sich im allgemeinen auf eine einmalige Application des Aconitins. Wurde das Aconitin im Laufe von mehreren Stunden und Tagen wiederholt zugeführt, so

1) l. c. S. 253.
2) l. c. S. 38.
3) l. c. S. 40.

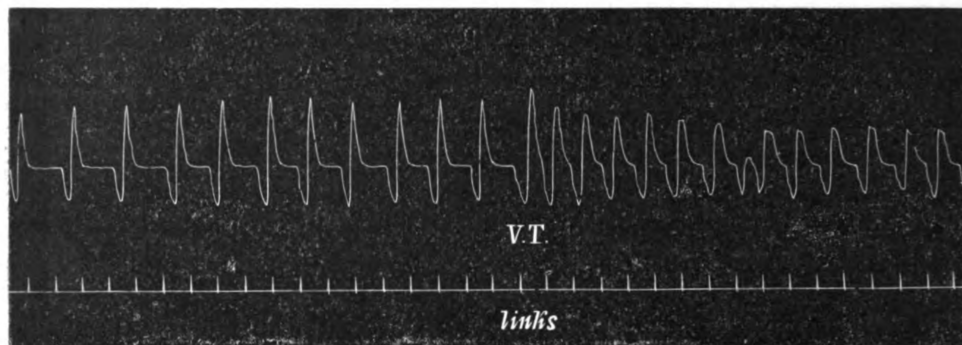


Fig. 3. Versuch 3. Kaninchen 2200 g.
Vagusdurchschneidung links 10 Min. nach der Zufuhr von 0,057 mg Aconitin (subkut. pro 1 Kilo Tier).
Frequenz vor Vagusdurchschneidung (4 Uhr 10 Min.): 36.
„ nach „ (4 „ 11 „): 52.

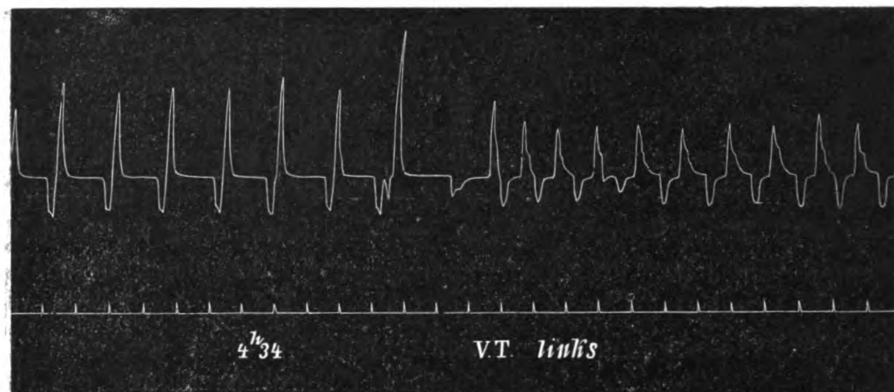


Fig. 4. Versuch 5. Kaninchen 1200 g.
Vagusdurchschneidung (links) 11 Min. nach Zufuhr von 0,208 mg Aconitin (subkut. pro 1 kg Tier).

veränderte sich das Vergiftungsbild, indem eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegenüber Aconitin sich geltend machte, sofern die Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen nicht allzu kurz gewählt wurden. Auch Cash und Dunstan[1]) fanden, daß bei wiederholten täglichen Gaben von Akonitin die Respiration allmählich weniger beeinflußt wird, und daß überhaupt eine gewisse Toleranz gegenüber dem Gift eintritt. So unterlag bei einem ihrer Versuche ein Kaninchen nahezu der ersten Aconitindose (0,09 mg pro 1 Kilo Tier); es erhielt dann an den folgenden Tagen progressive Dosen und überlebte schließlich eine Dosis von 0,13 mg pro Kilo. Zu einer erheblich größeren Resistenz konnte ich ein Kaninchen bringen, das an drei

1) l c S. 267—268.

aufeinanderfolgenden Tagen 15 Dosen Aconitin in folgender Weise erhielt. (Vgl. Tabelle 1.)

Tabelle I.

Versuch 12. Kaninchen, 1300 g.

Datum des Versuchs	Aconitindosis (subkut.) mg	Zeitpunkt der Injektion	Intervall zwischen den einzelnen Injektionen	Schwere der Vergiftung	Minimum der Atemfrequenz pro Min.	Zeitpunkt d. Erholung n. Min.	Zeitpunkt des Exitus nach d. Inj. n. Min.
31. 1. 12	1. 0,050	10,20 Uhr vm.		leicht	60	55	—
			1 St. 37 Min.				
	2. 0,050	11,57 Uhr vm.		äuß. leicht	80	—	—
			3 St. 35 Min.				
	3. 0,050	3,32 Uhr nm.		sehr leicht	70	35	—
			— St. 54 Min.				
	4. 0,050	4,26 Uhr nm.		mittel	34	42	—
			1 St. 09 Min.				
	5. 0,050	5,35 Uhr nm.		mittel	36	80	—
			ca. 16 St.				
1. 2. 12	6. 0,050	9,11 Uhr vm.		leicht	40	70	—
			1 St. 31 Min.				
	7. 0,065	11,02 Uhr vm.		leicht	42	48	—
			1 St. 14 Min.				
	8. 0,077	12,16 Uhr nm.		leicht	42	60	—
			3 St. 17 Min.				
	9. 0,096	3,33 Uhr nm.		leicht	42	60	—
			1 St. 02 Min.				
	10. 0,115	4,35 Uhr nm.		leicht	41	50	—
			1 St. — Min.				
	11. 0,131	5,35 Uhr nm.		stärker	20	50	—
			ca. 16 St.				
2. 2. 12	12. 0,131	9,32 Uhr vm.		leicht	40	65	—
			1 St. 43 Min.				
	13. 0,154	11,15 Uhr vm.		leicht	39	40	—
			4 St. 20 Min.				
	14. 0,192	3,35 Uhr nm.		zieml. leicht	36	80	—
			1 St. 58 Min.				
	15. 0,231	5,33 Uhr nm.		schwer	unt. 10	—	41

Wie aus Tabelle I hervorgeht, steigerte sich im Verlaufe dieses Versuches die Widerstandsfähigkeit des Tieres, indem dieselbe Dosis (z. B. 0,050 mg) bei wiederholter Zufuhr weniger stark wirkte als bei der ersten Applikation (vgl. Tabelle I, 1. und 2. Injektion und Protokoll 6a und 6b), vorausgesetzt, daß das Intervall zwischen den einzelnen Injektionen mindestens 1½ Stunden betrug. Folgten die Injektionen rascher aufeinander (nach etwa 1 Stunde), so trat manchmal, wenn auch nicht immer, eine Superposition der Wirkung ein (vgl. Tabelle I, 4. und 5. Injektion). Obwohl weiterhin die Giftdosis

allmählich bis etwa zur 1 1/2 letalen Dosis gesteigert wurde, traten keine gefährlichen Symptome ein. Aus Protokoll 6c ist ersichtlich, daß das Tier noch auf eine Injektion von 0,192 mg (pro 1 Kilo Tier) nur mit verhältnißmäßig geringen Vergiftungserscheinungen reagierte, indem die Atmungsfrequenz sich im Minimum bis zu 36 Atemzügen in der Minute erniedrigte, ohne daß Hilfsmuskeldyspnoe oder (sichtbarer) Speichelfluß auftrat. Erst bei Applikation von 0,231 mg (pro 1 Kilo Tier) erlag das Kaninchen einer schweren Vergiftung (vgl. Protokoll 6d). Es ist hierbei noch zu bedenken, daß zwischen der Zufuhr der beiden letztgenannten hohen Giftdosen der immerhin kurze Zeitraum von knapp zwei Stunden lag.

Der soeben beschriebene Versuch sowie noch ein zweiter Dauerversuch wurden zugleich dazu benutzt, um den Aconitinnachweis im Harn zu führen. Dieser Nachweis gelang in beiden Fällen und zwar auf Grund der charakteristischen Wirkungen des Akonitin auf das isolierte Froschherz. Allerdings konnten nur äußerst geringe Mengen Aconitin im Harn festgestellt werden. Bei Versuch 14 betrug der Gesamtharn vom 5. bis 7. II. 620 ccm; davon wurden 43 ccm (mit dem Katheter entnommener) Harn zur Untersuchung benutzt. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde in 0,5 ccm schwach mit Essigsäure angesäuerter Ringerscher Lösung aufgenommen und mit 0,5 ccm mit Soda schwach alkalisch gemachter Ringerscher Lösung neutralisiert. Die durch diese neutralisierte Lösung an einem Eskulentenherz bewirkten Vergiftungserscheinungen entsprachen etwa dem Vergiftungsbild, wie es durch Aconitin in der Konzentration 1:1000000 hervorgebracht wird [1]). Die typischen Erscheinungen setzten nämlich erst 32 Minuten nach der Giftzufuhr ein, indem unter allmählich wachsender Beschleunigung und unter Bildung von Perioden schwankender Intensität (vgl. Fig. 5a) (während des Doppelrhythmus unter Pseudoalternation) (vgl. Fig. 5b) die Frequenz der Herzaktion von 38 bis auf 96 in der Minute anstieg, worauf dann später ein längeres Stadium wechselnder Rhythmen (mit bald einfachem, bald doppeltem Rythmus) und hierauf ein länger dauerndes Inkoordinationsstadium folgte (Fig. 5c), bis schließlich nach 5 1/2 bis 6 Stunden allmähliche spontane Erholung auftrat, die auch noch am nächsten Tage anhielt.

Nachgewiesen wurde also in 43 ccm Harn (in 6,9 Proz. des Gesamtharns) nur 0,001 mg Aconitin. Von letzterem war während

---

1) Vgl. C. Hartung, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 66. S. 5—17. 1911; vgl. auch H. Führer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 66. S. 196. 1911.

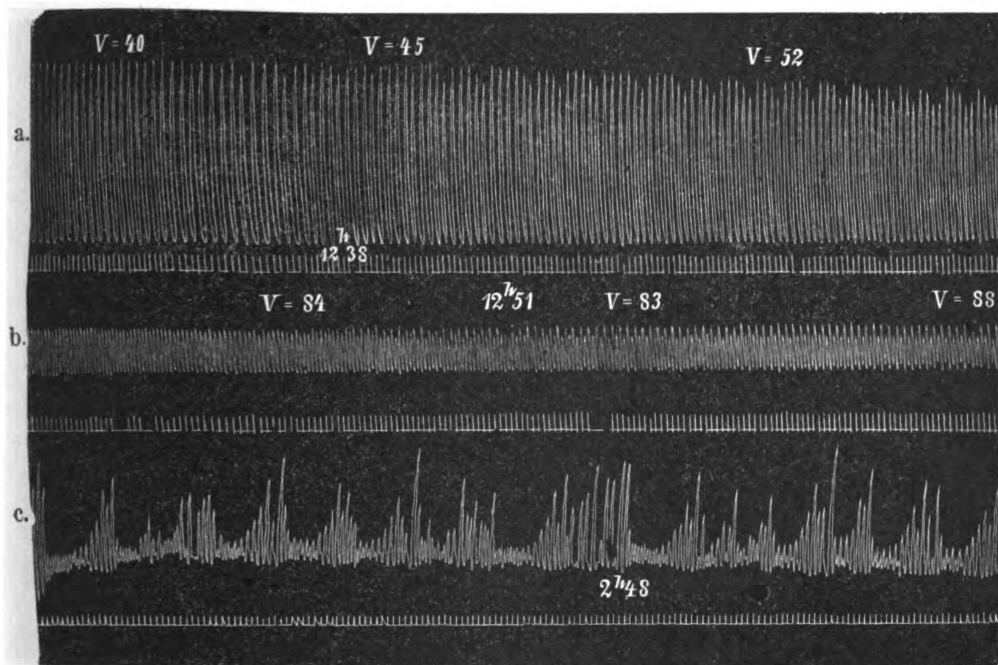


Fig. 5a, b u. c.
Aconitin im Harn, nachgewiesen am isolierten Froschherzen.
a) Beginn der Beschleunigung unter Perioden schwankender Intensität. (12,58 Uhr).
b) Pseudoalternation im Doppelrhythmus (12,51 Uhr).
c) Incoordination (2,45 Uhr).

des Versuches im ganzen 0,650 mg injiziert worden; 6,9 Proz. hiervon sind 0,045 mg Aconitin. Wenn auch die letztgenannte Zahl der Berechnung des Verhältnisses $\frac{\text{Aconitinausscheidung}}{\text{Aconitinzufuhr}}$ nicht genau zugrunde gelegt werden kann, da der Katheterharn nicht mit dem Gesamtharn vermengt wurde, so gibt doch das Verhältnis $\frac{0{,}001}{0{,}045}$ oder $\frac{1}{45}$ eine gewisse Orientierung und läßt erkennen, daß nur ein geringer Bruchteil des aufgenommenen Aconitins unverändert im Harn nachgewiesen werden kann, was bei der leichten Zersetzlichkeit des Aconitins nicht verwunderlich ist.

Der Vorgang der Einwirkung des Aconitins auf das Respirationssystem ist nun von verschiedenen Seiten in verschiedener Weise gedeutet worden.

Boehm und Wartmann[1]) vermuteten, daß die Respirationsanomalien auf eine zentrale Ursache zurückzuführen seien, und „daß

1) l. c. S. 35.

durch das Gift gerade jene Zentralorgane im Rückenmark affiziert werden, die der koordinierten Tätigkeit der Respirationshilfsmuskeln vorstehen". Diese Zentren werden nach denselben Autoren durch Aconitin in krampfhafte Erregug versetzt und zuletzt wie alle anderen gelähmt. Ewers[1]) schließt (namentlich auf Grund seiner Beobachtungen nach der Vagotomie), daß die durch das Aconitin bewirkten Respirationsstörungen in erster Linie von einer Reizung zentripetaler Fasern im Lungenvagus und in zweiter von einem die Erregbarkeit herabsetzenden Einfluß auf das Respirationszentrum abhängig sind. Der von der Peripherie kommende Reiz kann nach Ewers durch Vagusdurchschneidung, die auf das Zentrum gerichtete Giftwirkung durch Atropin beseitigt werden. Von Anrep[2]) bezieht den ersten Eintritt der Dyspnoe auf das schnelle Sinken des Blutdrucks, da durch künstliche Steigerung des Druckes bis zur normalen Höhe (mittels Bauchaortenkompression) die Dyspnoe im ersten Stadium der Vergiftung vorläufig beseitigt werden könne, nimmt aber für den weiteren Vergiftungsverlauf, bei dem die Aortenkompression versagt, eine direkte Reizung des Atmungszentrums an. Nach Cash und Dunstan[3]) reizt das Aconitin zuerst die Respirationszentren und die sensiblen Vagusfasern der Lunge, worauf rasch Depression folgt.

Daß eine zentrale Einwirkung auf das Respirationsorgan, und zwar in depressivem Sinne, stattfindet, unterliegt wohl keinem Zweifel, dafür spricht unter anderem die Tatsache, daß die Atmungsretardation auch noch nach Durchschneidung beider Vagi zur Beobachtung gelangt. Ob dieser zentralen Depression eine kurz dauernde Erregung des Respirationszentrums vorhergeht, ist weniger sicher. Jedenfalls macht sich eine solche Erregung keineswegs konstant bemerkbar.

Andererseits ist aber die von Boehm und Ewers für das Pseudaconitin angenommene Reizung des Lungenvagus wahrscheinlich auch beim Aconitin von Einfluß auf den Vergiftungsverlauf. Der Effekt der Vagotomie war zwar bei meinen Versuchen nicht so präzis wie bei denjenigen von Ewers. Immerhin ist die wiederholt nach der Vagotomie beobachtete Abkürzung der exspiratorischen Pausen mit der Annahme vereinbar, daß durch Aconitin die inspirationshemmenden (und zugleich exspiratorisch wirksamen) Fasern des Lungenvagus[4]) in einen Reizzustand versetzt werden, der exspiratorische Stillstände begünstigt.

1) l. c. S. 39—41.
2) l. c. S. 180.
3) l. c. S. 389.
4) Vgl. F. Schenck, Ergebnisse der Physiologie. Bd. 7. S. 92. 1908.

Zusammenfassung.

1. Nach der Aconitinzufuhr treten konstant mehr oder weniger lange exspiratorische Pausen auf, die eine Erniedrigung der Respirationsfrequenz mit sich bringen. Durch die Vagotomie wird manchmal eine Verkürzung dieser exspiratorischen Pausen herbeigeführt.

2. Der letale Ausgang wird bei der Aconitinvergiftung entweder durch Respirationslähmung oder (in anderen Fällen) durch Herzlähmung bewirkt.

3. Atropin wirkt den durch Aconitin verursachten Respirationsstörungen entschieden entgegen. Bei geeigneter Dosierung des Atropins verträgt das Versuchstier (Kaninchen) überletale Dosen Aconitin.

4. Durch wiederholte Zufuhr von Aconitin (in geeigneten Dosen und zweckentsprechenden Intervallen) gelingt es, eine erhöhte Resistenz des Versuchstieres (Kaninchen) gegen Aconitin zu erzielen.

5. Im Harn läßt sich ein Teil des eingeführten Aconitins unverändert nachweisen.

Versuchsprotokolle.

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitininjektion Min.	Zeit nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
No. 1). Versuch 14a). Kaninchen, 2000 g, 5. 2. 12. Schwere Vergiftung mit Ausgang in Erholung nach 0,075 mg Aconitin (pro 1 Kilo Tier subkutan).	0,075 mg Aconitin subkutan	8—3	—	70—76	
		3,58 Uhr nm.		—	
		—	1—5	70—60	
		—	6—10	60—30	
		—	12	unter 20	lebhafte Kaubewegungen
		—	13—14	unter 10	schwere Dyspnoe. Würgbewegungen
		—	17—22	31—39	Hilfsmuskeldyspnoe, andauernd starke Kaubewegung. Unruhe
		—	24—25	24—26	
		—	27	37	Dyspnoe und Kaubewegungen lassen nach. Unsicherheit im Laufen
		—	29—44	49—57	
		—	45 - 68	69 - 79	
		—	87—102	88—90	
		—	125—147	71—76	
					Fortschreitende Erhohlung.
No 2). Versuch 13, Kaninchen 1450 g. 4. 2. 12. Sehr schwere Vergiftung mit tödlichem Ausgange nach 0,155 mg Aconitin (pro 1 kg Tier subkutan).	0,155 mg Aconitin subkutan	14—2	—	152—164	
		10,21 Uhr vm.		—	
		—	1	stark verlangsamt	Unruhe, Aufsperren des Mauls
		—	2—9	sehr niedrig (etwa 4—10)	Schwere Dyspnose, Schnappen nach Luft, große Unruhe
		—	11 - 12	54—58	Unsicherheit der Bewegungen

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitininjektion Min.	Zeit nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequens pro Min.	Bemerkungen
		—	14	104	Remissionen der Dyspnoe bei rascher Atmung
		—	15—23	bald sehr niedrig (etwa 10) bald höher (etwa 66—72)	
		—	27—32	58 - 69	Dyspnoe läßt nach
		—	33 - 35	wechseld bald 34, bald 84	
		—	37—48	98—118	Nur noch geringe Dyspnoe
		—	49	—	Konvulsionen, darauf wieder stärkere Dyspnoe
		—	50	58	
		—	51	36	Neue Konvulsionen. Exitus
		—	52	—	
No. 3). Versuch 17. Kaninchen 1400 g. 14. 2. 12. Antagonismus Atropin-Aconitin (Überletale Aconitindosis, mittlere Atropindosis).	0,161 mg Aconitin subkutan	17—11	—	124—144	
		9—7	—	90—96	
		6—2	—	124—132	
		9,53 Uhr vm.		—	
		—	2	156	
		—	3 - 4	162—168	
		—	5 - 8	132—120	
		—	9	112	
	14,3 mg Atropin sulf. intravenös	10,04 Uhr vm.		—	
		—	15 - 17	66—44	Kaubewegungen

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor	nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
		—	18—19	30 27	Dyspnoe, Würgbewegungen
		—	20—26	23—16	
		—	28	39	Dyspnoe läßt nach
		—	30	64	Dyspnoe nur noch gering
		—	31—35	78—96	
		—	37	72	Dyspnoe wieder stärker
		—	38—39	129—141	Dyspnoe gering
		—	42—44	72 - 58	Dyspnoe wieder stärker
		—	45	45	
		—	46—53	53—70	
		—	54—57	72—87	
		—	58	111	
		—	59—61	160—210	
		—	62—63	140—114	noch etwas Dyspnoe
		—	65—71	135 - 162	ab und zu leichte Konvulsionen
		—	75—81	145—132	Schwäche der Extremitäten
	7,1 mg Atropin sulf. intravenös	11,18 Uhr vm.		—	
		—	88	120	
		—	91—103	135—156	Keine Konvulsionen, keine Dyspnoe
		—	104	180	
		—	105—116	168—160	noch Unsicherheit im Laufen, ab und zu Zittern
		—	122 - 191	150—135	Fortschreitende Erholung
		—	400 - 500	118—141	erholt

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitininjektion Min.	Zeit nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
No. 4). Versuch 18. Kaninchen 1200 g. 15. 2 12. Antagonismus Atropin-Aconitin (Überletale Aconitindosis große Atropindosis).		20—2	—	108—120	
	0,187 mg Aconitin subkutan	9,41 Uhr vm.			
		—	1	156	
		—	2	112	
		—	3—4	94—92	
		—	5—6	80—63	Kaubewegungen
		—	7—8	28—24	Starker Speichelfluß
		—	9	unter 10	Konvulsionen, schwere Dyspnoe
	25,0 mg Atropin sulf. intravenös	9,51 Uhr vm.		—	bedrohlicher Zustand
		—	13	30	Kein Speichelfluß mehr
		—	15	49	Dyspnoe hat nachgelassen
		—	18	70	
		—	20—21	80—81	
		—	23—25	93—94	
		—	26—33	108—128	
		—	34—47	132—144	Keine erhebliche Dyspnoe mehr
		—	52—61	144—150	Parese der Extremitäten (bes. d. vord. Extr.)
		—	63—64	154—158	
		—	65—93	142—120	Keine Dyspnoe mehr, Parese läßt nach
		—	102—119	128—120	
		—	123	—	Plötzlich stärkere Konvulsionen
	12,5 mg Atropin sulf. intravenös	11,45 Uhr vm.		—	
		—	128—129	108—105	

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
		— 130—131	110—114	Keine Konvulsionen
		— 133—139	116—128	Keine Dyspnoe
		— 140—149	130—138	
		— 154—164	120—128	
		— 171—214	102—128	Fortschreitende Erholung
		— 350—500	128—144	Erholt
No. 5 a). Versuch 15 a. Kaninchen, 1600 12. 2. 12. Antagonismus Atropin-Aconitin (Mittlere Aconitindosis, vorher kleine Atropindosis) (Sekundäre Beschleunigung).	6,25 mg Atropin sulf. intravenös	10,08 Uhr vm.		
		20—2—	92—102	
	0,094 mg Aconitin subkutan	10,32 Uhr vm.		
		— 1	106	
		— 2—4	68—54	
		— 6—9	48—42	Lebhafte Kaubewegungen
		— 11—12	34—31	Keine ausgesprochene Dyspnoe
		— 14—17	42—58	
		— 19—22	68—79	
		— 23—25	88—94	Keine Dyspnoe, Kaubewegungen haben nachgelassen
		— 26—28	106—111	
		— 32—41	126—140	

Vorsuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitininjektion Min.	Zeit nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
		—	43—47	147—168	Etwas Speichelfluß, Unruhe
		—	49	54	Plötzlich starke Dyspnoe (Hilfsmuskeln angestrengt)
		—	50	78	
		—	52	122	
		—	53—54	164—166	Keine Dyspnoe mehr
			56	90	Plötzlich wieder Dyspnoe (schwächere Attacke)
		—	57—58	189—225	
		—	59—61	186—180	
			62	100	Anfall von Dyspnoe (schwächer)
		—	63—90	192—228	
		—	92—103	180—162	
		—	109—158	132—122	Fortschreitende Erholung
No. 5 b). Versuch 15 b. Kaninchen, 1600 g 12. 2. 12. Antagonismus Atropin-Aconitin (mittlere Aconitindosis, hinterher kleine Atropindosis) (Sekundäre Beschleunigung).	0,094 mg Aconitin subkutan	—	13—3	84 99	
		3,37 Uhr nm.			
		—	2—4	112	
		—	5—6	96—84	
		—	7—10	69—63	
		—	11—14	58—48	
		—	15—20	40—36	Kaubewegungen

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitininjektion Min.	Zeit nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
	6,25 mg Atropin sulf. intravenös	3,59 Uhr nm.			
		—	24—25	36—38	Kaubewegungen, etwas Dyspnoe
		—	26—28	46—66	Dyspnoe läßt nach
		—	29	92	
		—	31—32	60—57	Anfall von Dyspnoe
		—	33—46	72—105	
		—	49—59	116—168	
		—	61—63	198—222	Keine Dyspnoe mehr
		—	64—65	60—58	
		—	66—67	68—72	
		—	68	120	
		—	70—94	192—234	etwas Speichelfluß
		—	95	72	Anfall von Dyspnoe (schwächer)
		—	96	126	
		—	97	198	
		—	98—99	240—246	
		—	101—128	222—110	Keine Dyspnoe mehr
		—	143—160	180—159	
		—	168—188	138—124	Fortschreitende Erholung

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitininjektion Min.	Zeit nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
No. 6). Versuch 12. Kaninchen, 1300 g 31. 1. bis 2. 2. 12. Resistenzsteigerung bei wiederholter Aconitinzufuhr.	0,050 mg Aconitin subkutan	12 - 2	—	100—106	
No. 6 a). Versuch 12 a. Leichte Vergiftung nach 0,05 mg Aconitin (pro 1 kg Tier subkutan); 1. Aconidindosis.		10,20 Uhr vm. (31. 1. 12)		—	
		—	4—7	102—106	
		—	9	124	
		—	10—13	141—150	
		—	15—28	140—130	
		—	30—35	120—108	
		—	36—39	88 - 82	Kaubewegungen
		—	40	60	Tier sitzt auffallend ruhig da
		—	41 - 52	70—79	
		—	54	96	
		—	56—79	100—110	Fortschreitende Erholung
		—	94	120	erholt
No. 6 b). Noch leichterer Vergiftungsverlauf nach 2. Dosis 0,05 mg Aconitin (pro 1 kg Tier subkutan)	0,050 mg Aconitin subkutan	18 - 3	—	108—120	
		11,57 Uhr vm. (31. 1. 12)		—	
		—	2	118	
		—	5—6	132—136	
		—	7—10	140—148	
		—	11—13	120 - 118	
		—	15—22	102—86	Befinden ungestört, Tier frißt vorgelegtes Futter

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitininjektion Min.	Zeit nach der Aconitininjektion Min.	Respirationsfrequenz pro Min.	Bemerkungen
		—	24—28	84—80	
		—	29—63	96—112	
No. 6 c). Versuch 12 o). Verhältnismäßig leichte Vergiftung nach der überletalen Aconitindosis 0,192 mg (pro 1 kg Tier subkutan): 14. Aconitindosis.	0,192 mg Aconitin subkutan	10—3	—	104—130	
		3,35 Uhr nm. (2. 2. 12)			
		—	2—4	100—110	
		—	5—7	84—72	
		—	8 9	60—58	Kaubewegungen
		—	10—14	54—46	Keine Dyspnoe der Hilfsmuskeln, ab und zu Kaubewegungen
		—	15—22	48—38	
		—	23—31	44—36	
		—	32—51	40—46	Kaubewegungen seltener
		—	53—63	42—52	
		—	78—85	58—62	
		—	100—118	64—70	Fortschreitende Erholung
No. 6 d). Versuch 12 p. Sehr schwerer Vergiftungsverlauf mit tödlichem Ausgange nach 0,231 mg Aconitin (pro 1 kg Tier subkutan); 15. Aconitindosis.	0,231 mg Aconitin subkutan	8—1	—	64—70	
		5,33 Uhr nm. (2. 2. 12)			

Versuchsanordnung	Giftzufuhr pro 1 kg Tier	Zeit vor der Aconitin-injektion Min.	Zeit nach der Aconitin-injektion Min.	Respirations-frequenz pro Min.	Bemerkungen
		—	2	81	
		—	3	70	
		—	4	45	Kaubewegungen
		—	5—12	Sehr niedrig, meist unter 10	Schwere Dyspnoe, Würgbewegungen
		—	13	niedrig	kreischendes Geschrei, Unruhe
		—	15	"	Unsicherheit im Gange
		—	16—32	15—21	Parese der Extremitäten
		—	25	40	Dyspnoe läßt nach, Atmung regelmäßiger
		—	26—30	47—53	meist keine Dyspnoe, nur ab und zu Attacken insuffizierter Atmung
		—	33	34	
		—	34—35	—	ab und zu Konvulsionen
		—	36—37	44—52	Herzaktion sehr schnell, Tier liegt schlaff auf der Seite
		—	40	—	Starke Konvulsionen
		—	41	—	Exitus

XIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Gaswechsel und Tätigkeit des Herzens unter dem Einfluß von Giften und Nervenreizung.

Von

Privatdozent Dr. **Erwin Rohde** und Dr. **Sagoro Ogawa** (Japan).

(Mit 19 Kurven.[1])

In früheren Arbeiten des einen[2]) von uns waren zwischen dem O_2-Verbrauch und der Tätigkeit des überlebenden Warmblüterherzens bestimmte quantitative Beziehungen nachgewiesen worden. Es hatte sich zuerst ergeben, daß das am Arbeitssammler tätige Herz im allgemeinen einen Parallelismus zwischen Förderung und Sauerstoffverbrauch aufweist; dann hatte eine schärfere Analyse bei isometrisch arbeitenden Herzen gezeigt, daß die Druckleistung in einer breiten Zone mechanischer Bedingungen (bis 100 mm Anfangsdruck) in annähernd einfacher Proportion zum gleichzeitigen O_2-Verbrauch steht. Man kann die erhaltenen Tatsachen auch dahin formulieren, daß unter normalen Bedingungen stets fast derselbe Prozentsatz der durch Oxydation freigewordenen chemischen Energien zur Erzeugung von Spannungsenergie verwendet wird. Der Zweck der vorliegenden Arbeit war es nun, zu untersuchen, ob diese Gesetzmäßigkeiten auch gelten, wenn die Herztätigkeit durch pharmakologische Agentien abgeändert würde. Als Resultat ergab sich, daß nach einer ganzen Reihe von Vergiftungen schwere Störungen der Energiewandlung zu beobachten sind.[3])

Als unsere erste Aufgabe betrachteten wir es, uns zunächst einen Überblick über die vorliegenden Möglichkeiten zu verschaffen, und so soll denn in dieser Arbeit an einer größeren Reihe von Beispielen gezeigt werden, daß die Störungen nach verschiedenem Typus ver-

---

1) Bei Kurve 1b, 2b, 4a, 4c, 5a, 6a, 8a und 9a muß es bei Druckleistung heißen (Pulsdruck $\times$ Pulszahl).

2) Rohde. Z. f. physiol. Chemie. Bd. 68. 1910. S. 181 und Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 68. 1912. S. 401.

3) Über die wesentlichsten Resultate vorliegender Arbeit berichtete der eine von uns (R.) in der Sitzung des naturhistor.-med. Vereins zu Heidelberg am 27. II. 1912 (vergl. Sitzungsbericht in der Münchener med. W.)

laufen. Es steht zu hoffen, daß eine schärfere Analye dieser Störungen auch einen tieferen Einblick in das physiologische Geschehen der Muskelaktion gewähren wird. Soweit solche Analysen bei einzelnen Vergiftungen ohne Anwendung anderer Methoden möglich waren, sind sie versucht worden und sollen hier schon mitgeteilt werden.

Einige der benutzten Substanzen finden Verwendung am Krankenbett; so mag mancher Erscheinung auch pathologische und therapeutische Bedeutung zukommen.

Über die eingehaltene Methodik ist nur wenig zu sagen, da sie in den beiden zitierten Abhandlungen ausführlich geschildert ist. Es muß nur der Beseitigung einer Fehlerquelle gedacht werden, die bei den starken bis über 50 Proz. betragenden Änderungen des Energiewechsel bei Bestimmungen des O_2-Verbrauches in zehn Minuten-Perioden bemerkbar werden konnte. In der Methode liegt es nämlich begründet, daß die vom Herzen in einem bestimmten Zeitpunkt verbrauchte O_2-Menge erst dann volumetrisch gemessen werden kann, wenn die gleichzeitig gebildete Kohlensäure völlig absorbiert ist. Es kommt also für die Vergleichbarkeit gleichzeitiger Messungen von Tätigkeit und O_2-Verbrauch alles auf die Geschwindigkeit an, mit welcher der O_2 mit der gebildeten Kohlensäure in dem geschlossenen Röhrensystem des Apparates herumgetrieben wird und damit der Kohlensäure Gelegenheit gegeben wird, von der Barytlauge absorbiert zu werden. Wie mir häufige Messungen mit einer Gasuhr gezeigt haben, treibt die elektrische Pumpe den O_2 12 – 13 mal in 10 Minuten im System rundum, d. h. nach weniger als einer Minute muß sich schon ein Wechsel im O_2-Verbrauch bemerkbar machen. Erwünscht wäre natürlich eine noch viel schnellere Zirkulation des O_2, jedoch setzt die sonst übermäßig große Schaumbildung eine Grenze; doch glaubten wir ohne eine zweite Pumpe auskommen zu können, wenn wir nach einer größeren Tätigkeitsänderung den O_2-Verbrauch einige Zeit lang nicht in Rechnung setzten, sondern einen Vergleich erst nach 3—5 Minuten vornahmen, wenn wieder stationäre Verhältnisse eingetreten waren. Wie man nun aus den mitgeteilten Ergebnissen sieht, handelt es sich meist um recht beträchtliche Änderungen der Energiewandlung von 10—50 Proz. und mehr; um uns nicht durch die normalen Schwankungen täuschen zu lassen, sind alle Differenzen, die innerhalb 10 Proz. fallen, noch als normal gerechnet. Ob es möglich ist, auch noch weit kürzere Perioden des O_2-Verbrauches und der Tätigkeit miteinander zu vergleichen, könnten nur methodische Versuche lehren.

Die O_2-Werte in den Tabellen sind unkorrigiert und gelten für ca 37^0 und ca. 750 mm Barometerdruck.

Ein unüberwindliches Hindernis für eine vergleichende Messung waren als Vergiftungsfolge manchmal starke Arhythmien. Ganz kurz andauernde oder regelmäßig abwechselnde unterscheiden sich, wie wir uns überzeugt haben, in der Summe ihrer Druckwerte nicht oder nur ganz unwesentlich von Perioden gleichmäßiger Herzaktion; oft schien es aber nicht möglich, brauchbare Durchschnittswerte zu erhalten und es mußte dann natürlich auf die Verwendung solcher Messungsperioden verzichtet werden.

I. Die Wirkung tätigkeitssteigernder Einflüsse (Adrenalin, Strophantin, Herznervenreizung) auf die Energiewandlung.

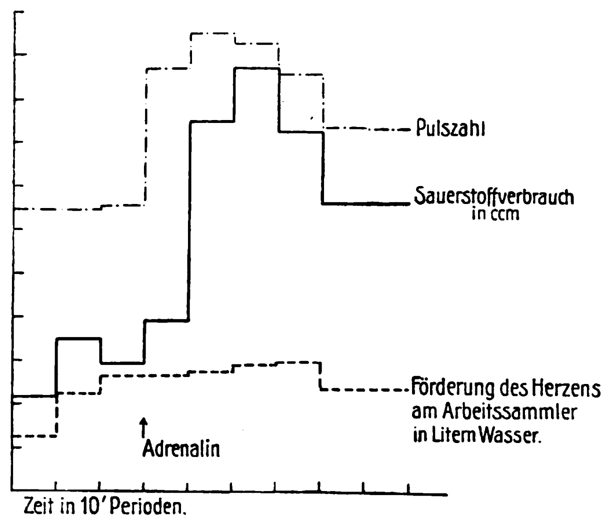
Die Untersuchung spontaner Steigerungen der Tätigkeit hatte ergeben, daß dabei auch der Sauerstoffverbrauch zunimmt, und zwar besteht für isometrische Zuckungen eine annähernd einfache Proportionalität zwischen Druckleistung und Sauerstoffverbrauch, für auxotonische Zuckungen (am Arbeitssammler) im allgemeinen ein Parallelismus zwischen der Förderungsgröße und der Größe des Sauerstoffverbrauches. Es war aber eine Frage, ob dies bei der Tätigkeitssteigerung durch pharmakologische Agentien sich ebenso verhält oder ob dann nach anderen Gesetzen chemische Energie in mechanische Muskelleistung umgewandelt wird. Eine Untersuchung konnte lehren, ob die physiologischen Verhältnisse wirklich ein Optimum der Energiewandlung darstellen, oder ob (durch die in der Theraphie viel gebrauchten Mittel) vorübergehend eine größere Ökonomie der Ausnützung chemischer Energie herbeigeführt werden kann.

Um diese Frage zu entscheiden, standen zwei Methoden zur Verfügung: die vergleichende Untersuchung der Tätigkeit und des Sauerstoffverbrauches einerseits auxotonischer, andererseits isometrischer Zuckungen. Für Adrenalin und Strophantin haben wir sie beide angewendet, für die Wirkung der Herznervenreizung nur die Methode isometrischer Zuckungen.

Adrenalin.

Als erstes Agens sei dieses wirksamste und bei jedem Herzen mit Sicherheit Pulszahl wie -leistung verstärkende Mittel besprochen.

Die ersten orientierenden Versuche an Herzen mit auxotonischen Kontraktionen ergaben das in Kurve 1a wiedergegebene Resultat, daß der Sauerstoffverbrauch ganz außerordentlich (von 6 auf 19 ccm), die Förderung am Arbeitssammler deutlich, jedoch nur wenig (von 2600 auf 3000 ccm pro 10 Minuten) ansteigt. Die Kurven von Sauerstoffverbrauch und Förderung gehen also nicht mehr parallel wie in der Norm. Danach hätte der Herzmuskel seine Mehrleistung mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand von chemischer Energie bezahlen müssen. Dies von der Norm abweichende Verhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Förderung kann nun zweierlei Gründe haben: 1. Könnte eine Störung des Energiewechsels vorliegen, die darin bestünde, daß weniger chemische Energie in mechanische Muskelleistung umgesetzt wird. 2. Könnte aber das Zurückbleiben der Förderung gegenüber dem Energieverbrauch



Kurve 1a.

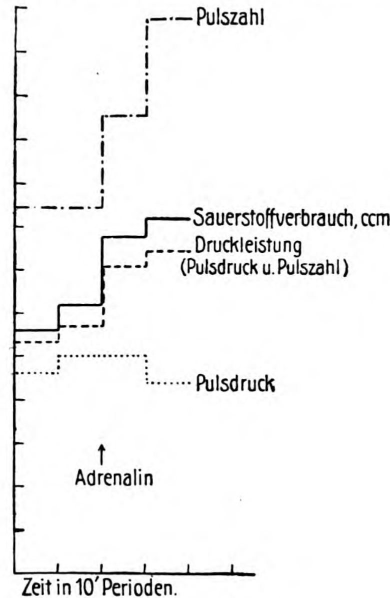
Vergleichende Messung der Förderung und des O_2-Verbrauches am überlebenden Katzenherzen unter Adrenalinwirkung; 1 Teilstrich der Ordinate = 1000 ccm Wassser der Förderung am Arbeitssammler, = 2 ccm O_2-Verbrauch, = 20 Pulse pro 1 Minute.

auch durch mechanische Ursachen bedingt sein. Tatsächlich findet eine Änderung der mechanischen Bedingungen statt, denn durch die Adrenalinwirkung steigt auch die Pulszahl sehr stark an (von 130 auf 210). Eine Steigerung der Pulszahl kann aber die diastolische Füllung unvollständiger werden lassen und daraus kann trotz häufigerer Pulsfolge eine geringere Leistung resultieren als in der Norm; ein Parallelgehen von Sauerstoffverbrauch und Förderung wäre nicht mehr zu erwarten. Beide Kurven sind wegen der Ungleichheit der Pulszahlen also prinzipiell unvergleichbar; wir sind nicht berechtigt, aus ihnen eine Störung des Energiewechsels zu erschließen. Das wird am besten klar, wenn wir die zweite der oben genannten Methoden anwenden, den O_2-Verbrauch mit der Druckleistung isometrischer Zuckungen zu vergleichen, wobei der störende Einfluß der wechselnden Pulszahl fortfällt; dann finden wir nämlich einen parallelen Verlauf[1]) der Kurven von O_2-Verbrauch und Druckleistung (vgl. Kurve 1 b und Tabelle I) wie in der Norm. Wir können also daraus schließen, daß die Fähigkeit der

1) Nur im Versuch 137, Tab. I verbesserte sich die O_2-Ausnützung etwas (O_2-Verbrauch pro Puls und mm Pulsdruck ist von 795 auf 691 gesunken). Wir glauben nicht, daß dies Resultat durch einen method. Fehler bedingt ist, sondern halten eine solche Verbesserung in einzelnen Fällen für nicht ausgeschlossen aus Gründen, die weiter unten (S. 229 Anmerkung) zu besprechen sein werden.

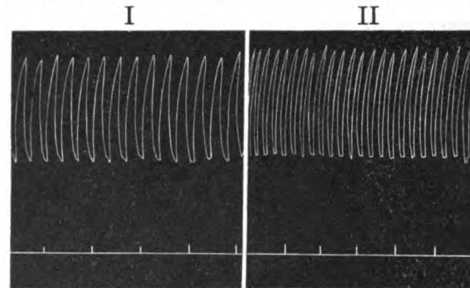
normalen [1]) Herzmuskelzelle, chemische Energie immer zu einem bestimmten Prozentsatz in potentielle Spannungsenergie umzuwandeln, durch Adrenalin nicht verändert wird. Die Wirkung des Adrenalins auf ein normales Herz besteht vielmehr ausschließlich darin, die Zahl und die Stärke der energetischen Prozesse zu erhöhen.

Allerdings gibt dieser Befund noch keinen Aufschluß über die für



Kurve 1 b.

Kurven des O_2-Verbrauches und der Druckleistung isometrischer Kontraktionen. Wirkung des Adrenalins. Absolute Ordinatenwerte s. Tab. I, Vers. 134. Der Übersichtlichkeit halber sind die 10-Minutenwerte der einzelnen Beobachtungsperioden direkt aneinander gezeichnet ohne Rücksicht auf die wahre Länge der Perioden; das gilt für diese wie für alle anderen Kurven.



Kurve 1 c.

Beispiele von Druckkurven aus Vers. 134 (Kurve 1 b und Tab. I), Frank'sches Federmanometer.
I normal, II Wirkung des Adrenalins auf Pulsdruck und Pulszahl isometrischer Kontraktionen. 1 cm der Kurve = 100 mm Hg-Druck.

1) Es ist wohl kaum nötig zu betonen, daß wir unter einem „normalen" Herzen nur eines verstehen, das unter den beschriebenen Bedingungen bei Durchströmung mit Lockescher Lösung schlägt.

Tabelle I.

Wirkung des **Adrenalins** auf die Druckleistung und den O_2-Verbrauch isometrischer Kontraktionen.

Versuchs-Nummer	Beobachtungszeit	Sauerstoffverbrauch in ccm pro 10 M.	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg	Sauerstoffverbrauch [1]) pro Puls und 1 mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
134	9,10—30	11,2	168	93,4	$715 \cdot 10^{-7}$	
	9,30—50	12,3	168	100,0	732 „	
	10,50—10,00	15,55	211	100,0	735 „	
	10,00 – 10	16,3	255	87,5	732 „	Adrenalin, ca. 0,05 mg : 100
137	9,40—10,00	10,05	150	83	$805 \cdot 10^{-7}$	
	10,20—40	10,75	150	90	795 „	
	10,40—11,00	11,25	216	75,5	691 „	Adrenalin, ca. 0,025 mg : 100
160	11,10—30	5,5	129	72,5	$587 \cdot 10^{-7}$	
	11,30—40	5,5	125	73,0	603 „	
	11,45—12,05	7,6	173	72,0	610 „	Adrenalin, ca. 0,02 mg : 100
166	11,20—30	7,35	150	91	$540 \cdot 10^{-7}$	Vorher war Muskarin und Atropin in unschädlichen Dosen gegeben worden
	11,36—50	6,4	138	80	580 „	
	12,10—20	9,3	190	85	575 „	Adrenalin, ca. 0,01 mg : 100

die Auffassung des Herzens als Kreislaufmotor wichtige Frage, ob unter Adrenalin der „Wirkungsgrad“ der Muskelmaschine derselbe geblieben ist, weil wir bei der Untersuchung isometrischer Pulse d. h. der Messung potentieller Spannungsenergie auf die möglichen Volumveränderungen verzichteten. Es wäre nun denkbar, daß unter Adrenalin sich die Fähigkeit zur Verkürzung verändert hat, daß also aus dem Muskel ein Körper mit anderen elastischen Qualitäten geworden ist. Dieser — wenn er sich je realisiert vorfände — höchst merkwürdige Zustand kann aber erkannt werden durch vergleichende Untersuchung der isometrischen und isotonischen Dehnungskurven, wie sie auch am Warmblüterherzen bis zu einem gewissen Grade möglich ist [2]). Wir sind mit solchen Untersuchungen beschäftigt, die dann, wie wir denken, auch über diese Frage eine Antwort geben werden.

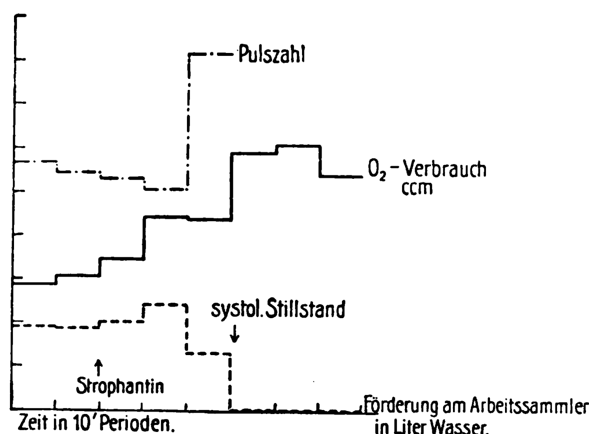
1) In der vorhergehenden Arbeit (Dieses Archiv Bd. 68 S. 401 1912) ist durch ein Versehen in den Tabellen IV—VIII S. 425—431 der O_2-Verbrauch pro Puls und mm Pulsdruck um eine Dezimalstelle zu hoch angeführt; 10^{-6} ist überall in 10^{-7} zu korrigieren.

2) Dieses Archiv Bd. 68. S. 413. 1912.

Strophantin.

Schwieriger schon ist es, das vielseitige Wirkungsbild der Strophantinwirkung vom energetischen Standpunkt aus zu analysieren. Die Wirkung dieses Körpers der Digitalisgruppe auf das Warmblüterherz im Sinne einer Tätigkeitssteigerung ist für die Langendorffsche Methode von Gottlieb und Magnus [1]) sichergestellt worden. Für das Verständnis der Wirkung aber scheint es uns wichtig, hervorzuheben, daß nach unseren Beobachtungen die Steigerung der Tätigkeit durch Strophantin prozentual geringer ist, je besser die Durchströmung ist und je besser dadurch die Herzen schon in der Normalperiode schlagen.

Zunächst sei die Wirkung des Strophantins auf den Sauerstoffverbrauch und die Förderung eines am Arbeitssammler auxotonisch arbeitenden Herzens wiedergegeben.



Kurve 2a.

Kurven des O_2-Verbrauches und der Förderung des Herzens am Arbeitssammler; Wirkung des Strophantins. 1 Teilstrich der Ordinate = 1000 ccm Wasser der Förderung, = 2 ccm des O_2-Verbrauches, = 25 Pulsschläge pro Minute.

Man sieht aus der Kurve 2a deutlich, wie die Wirkung des Strophantins zuerst in einer Vergrößerung des Pulsvolumens besteht, da bei ungefähr gleichbleibender Pulszahl die Förderung pro Minute deutlich steigt. Dieser vergrößerten Förderung fast parallel steigt aber auch der Sauerstoffverbrauch. Dann aber divergieren die Kurven: Der Sauerstoffverbrauch nimmt stark zu, während

1) Gottlieb und Magnus. Digitalis und Herzarbeit. Dieses Archiv Bd. 51. 1904 und Magnus u. Sowton, dieses Archiv Bd. 63, S. 258. 1910.

die Förderung sinkt, um bei Eintritt des systolischen Stillstandes gleich null zu werden. Höchst auffallend ist das Verhalten des Sauerstoffverbrauches während des systolischen Stillstandes: obwohl das Herz dabei keinerlei äußere Arbeit leistet, ist doch der Sauerstoffverbrauch abnorm hoch. Hier beim systolischen Stillstand haben wir den ersten Fall einer zweifellosen Störung der Energiewandlung vor uns; das können wir auch ohne weitere Analyse des Zustandes sagen; aber wir werden uns nach den Erfahrungen beim Adrenalin vor genauer Prüfung der mechanischen Verhältnisse hüten, den Beginn der Störung schon in einer früheren Zeit zu suchen, wo das Herz noch eine Förderung aufweist, etwa von dem Momente an, wo in der zweiten Periode der Strophantinwirkung die Kurven des Sauerstoffverbrauches und der Förderung divergieren. Tatsächlich sehen wir auch, daß in dieser zweiten Periode eine außerordentliche Vermehrung der Pulszahl eingetreten ist (von 140 auf 210), die ohne weiteres die Divergenz der Kurven erklären könnte.

Zur schärferen Analyse dieses eigentümlichen Kurvenverlaufs mußten wir wiederum die Methode der isometrischen Kontraktionen heranziehen und fanden nun, daß sowohl in der ersten Periode, wo bei gleicher Pulszahl die Druckleistung des einzelnen Pulses vergrößert ist, als auch in der zweiten Periode, wo namentlich die Pulszahl[1]) zugenommen hat, ein paralleles Steigen der Druckleistung (Pulszahl $\times$ Pulsdruck) und des Sauerstoffverbrauches stattfindet (vgl. Kurve 2 b und Tabelle II). Wie beim Adrenalin können wir also sagen, daß das Strophantin eine Steigerung der Oxydationstätigkeit der Zelle bewirkt, daß aber dabei ihre Fähigkeit, chemische Energie immer annähernd zum gleichen Prozentsatz in Spannungsenergie zu verwandeln, unverändert geblieben ist.

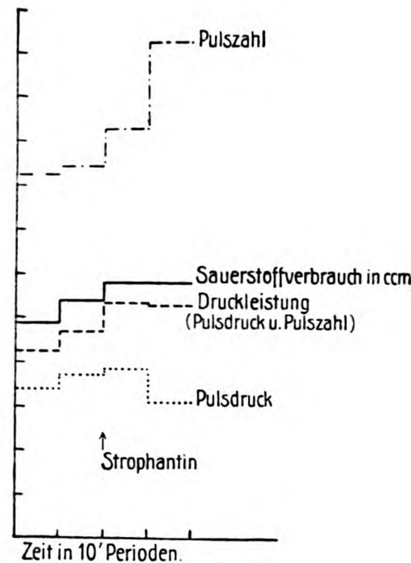
Für das Verständnis der therapeutischen Herzwirkung des Strophantins und Adrenalins scheinen uns diese Feststellungen insofern von Wichtigkeit, als daraus hervorgeht, daß wir einem Herzen durch die Steigerung der Druckleistung durch Strophantin oder Adrenalin keine unverhältnismäßige Steigerung seines chemischen Umsatzes zumuten oder m. a. W., daß das Herz unter der Einwirkung beider Agentien noch gerade so ökonomisch arbeitet wie vorher.

Die praktisch wichtigste Frage, ob der Wirkungsgrad der Muskel-

---

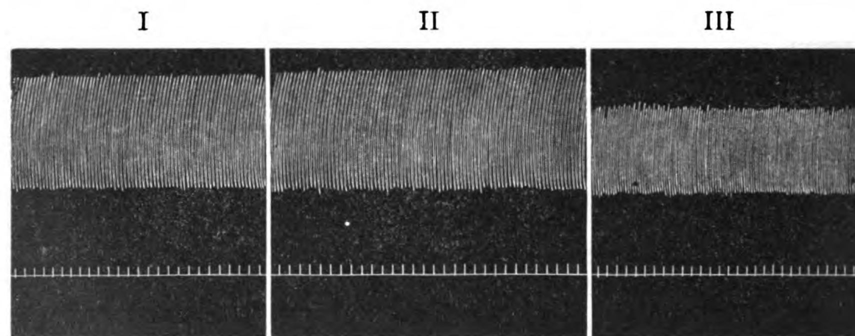
1) Das Stadium starker Arhythmien, das manchmal dem systolischen Stillstand vorausgeht, konnten wir wegen der Unmöglichkeit, brauchbare Durchschnittswerte der Druckleistung zu erhalten, nicht in den Bereich unserer Studien ziehen.

maschine unter der Wirkung des Strophantins unverändert geblieben ist, läßt sich wie beim Adrenalin aus der Untersuchung isometrischer Kontraktionen allein nicht entscheiden; aber auch hier erwarten wir von einer vergleichenden Untersuchung der isometrischen und isotonischen Dehnungskurven eine definitive Antwort.



Kurve 2 b.

Kurven der Druckleistung und des O_2-Verbrauches isometrischer Kontraktionen; Wirkung des Strophantins. Die Ordinatenwerte sind so gewählt, daß die Kurven sich nicht überschneiden; über ihre absoluten Größen vergleiche Tabelle II, Vers. 141.



Kurve 2 c.

Beispiele von Druckkurven isometrischer Kontraktionen aus Vers. 141 (Tab. II). I normal. II verstärkende Wirkung des Strophantins. III Beschleunigung des Pulses nach Strophantin. Zeitschreibung in 1 Sek. Von links nach rechts zu lesen. 1,15 cm der Kurve = 100 mm Hg-Druck.

Tabelle II.

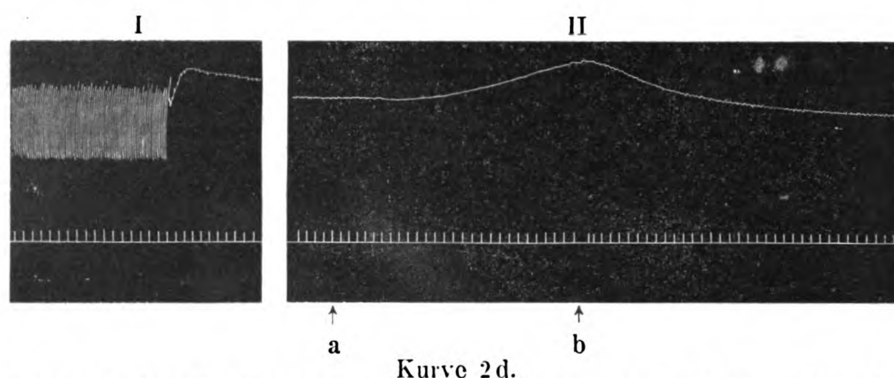
Wirkung des Strophantins auf den O_2-Verbrauch und die Druckleistung isometrischer Kontraktionen: da beide parallel steigen, so bleibt die O_2-Ausnützung (Sauerstoffverbrauch pro Puls und mm Pulsdruck in ccm) normal groß.

Versuchs-Nummer	Beobachtungszeit	Sauerstoffverbrauch in ccm pro 10 M.	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg.	Sauerstoffverbrauch pro Puls und 1 mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
141	9,30—50	9,80	165	102,0	$582 \cdot 10^{-7}$	
	10,10—40	10,80	168	111,5	577 „	
	10,40—50	**11,54**	**186**	**117,4**	**530** „	Strophantin gratus ca. 0,05 mg : 100 Ringer
	10,50—11,00	**11,50**	**225**	**96,0**	**532** „	
	11,10—30	11,1	—	—	—	systolischer Stillstand
136	9,20 – 40	9,27	150	78,5	$787 \cdot 10^{-7}$	
	9,40—10,00	9,85	150	88,2	743 „	
	10,10—20	**12,35**	**165**	**120**	**625** „	Strophantin gratus ca. 0,06 mg : 100 Ringer
	10,20—30	**13,1**	**171**	**108**	**710** „	
	11,00—20	11,9	—	—	—	systolischer Stillstand
	11,20—40	11,3	—	—	—	„ „
196	9,55—10,05	8,85	159	93	$598 \cdot 10^{-7}$	
	10,10—20	9,3	165	98	575 „	
	10,26—38	**10,8**	**187**	**105**	**551**	Strophantin gratus ca.
	10,45 – 55	12,7	—	—	—	0,04 : 100 systol. Stillstand

Ein energetisches Kuriosum für den Herzmuskel stellt der systolische Stillstand dar, da der Muskel dabei weder äußere Arbeit noch potentielle Spannungsenergie in der Art isometrischer Kontraktionen (d. h. rhythmisch auf- und abschwellend) leistet und doch dauernd eine recht hohe Spannung aufweist. Uns interessiert an diesem Zustand allein die Frage, ob hierbei ein Schrumpfungs- oder ein aktiver Kontraktionsprozeß vorliegt. Aus der auf das Federmanometer ausgeübten Spannung allein läßt sich natürlich kein Schluß ziehen, doch scheinen uns folgende Beobachtungen sehr für einen aktiven Vorgang zu sprechen:

1. Setzt der systolische Stillstand plötzlich auf der Höhe einer Druckkontraktion ein und entwickelt sich nicht etwa langsam von einer Diastole aus (vgl. Kurve 2 d I S. 210).

2. Hat in vielen Fällen das Abstellen des Durchflusses eine vorübergehende Steigerung der vom Herzen geleisteten Spannung zur Folge (vgl. Kurve 2 d II). Diese Erscheinuug erinnert an eine merkwürdige Empfindlichkeit mancher Herzen (besonders von Kaninchenherzen) gegen hohen Durchströmungsdruck; bei solchen Herzen führt



Kurve 2d.
Systolischer Stillstand eines Katzenherzens nach Strophantin.
I. Beginn des Stillstandes auf der Höhe einer Systole. II. Abstellen des Durchflusses (a) hat ein Steigen der Druckkurve zur Folge, Einschalten der elektromagnetischen Pumpe d. h verstärkter Durchfluß (b) einen Wiederabfall.

auch eine Abschwächung des Durchflusses zunächst eine erhöhte Tätigkeit herbei (Popielski [1]).

3. Den stärksten Wahrscheinlichkeitsbeweis für die Annahme eines aktiven Muskelvorgangs möchten wir aber in dem ungewöhnlich hohen Sauerstoffverbrauch erblicken, der stets zu beobachten ist.

Es wäre ja verlockend, zwischen dem O_2-Verbrauch und der Höhe der Dauerkontraktion ein quantitatives Verhältnis aufzusuchen und in der Tat scheint uns die Ausführung einer solchen Rechnung möglich zu sein mit der Hypothese, daß die rhythmische Umwandlung chemischer Energie in Spannung in normalen Proportionen weitergeht, und es zu einer Dauerkontraktion nur kommt, weil die Fähigkeit zur diastolischen Erschlaffung erloschen ist. Doch wir wollen es unterlassen, hier schon auf einen solchen Berechnungsmodus einzugehen, solange uns nicht sichere Anhaltspunkte für die Zahl der chemischen Prozesse zur Verfügung stehen, die uns — wie es nach Untersuchungen von Noyons[2]) am Froschherzen scheint — vielleicht die gleichzeitige Untersuchung des Elektrokardiogramms geben kann.

Anhangsweise soll an dieser Stelle eine kurze Notiz über das Herzflimmern ihren Platz finden; in gewissem Sinne ist es gerade das Widerspiel des systolischen Stillstandes: seine Druckleistung ist nur eine ganz geringfügige und völlig ungeregelte, dabei ist aber, wie wir an einem durch starken faradischen Strom zum Flimmern gebrachten Herzen sahen, der Sauerstoffverbrauch ein sehr hoher, in diesem Falle etwas höher als in der vorausgehenden Normalperiode (von 9,30 ccm pro 10 Minuten auf 10,35 ccm!). Da das

1) Popielski, Pflügers Archiv. Bd. 130. S. 375. Vergl. auch Rohde, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 68. S. 204.

2) Noyons, Verslag d. Akademie van Wetensch. Amsterdam. Bd. 17. 1908/9. S. 300.

Flimmern von selbst vorübergehen kann und wir es oft am Anfange des Versuches bei Herzen gesehen haben, die danach normale Druck- und O_2-Werte ergaben, so werden wir vermuten dürfen, daß der in der einzelnen Muskelfaser vor sich gehende energetische Prozeß ein normaler ist, und daß die einzige Störung in der mangelnden Koordination der einzelnen Muskelfasern besteht; dadurch tritt die Summe der Einzelspannungen nicht als einheitliche Herzkontraktion in Erscheinung.

Herznervenreizung.

Seit Langendorff [1]) und Hering [2]) ist es bekannt, daß auch am überlebenden Warmblüterherzen Reizung der beiden Herznerven noch die charakteristische Wirkung auf die Tätigkeit erkennen läßt. Für unsere Kenntnis von den Gesetzen der normalen Energiewandlung wie auch für die Deutung mancher pharmakologischer Erscheinungen mußte es daher von dem größten Interesse sein, den Reizungseffekt des Accelerans und Vagus auf die Tätigkeit mit dem auf den O_2-Verbrauch zu vergleichen. Wenn auch die Untersuchungen infolge methodischer Schwierigkeiten noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden können, so sollen sie doch in diesem Zusammenhange besprochen werden.

Zunächst einige Worte zu den methodischen Schwierigkeiten: Es ist leicht den Vagus und Accelerans zu isolieren; ihre Reizung mittels eines Induktionsstromes ergibt aber recht wechselnde Resultate: es ist uns oft gelungen, typische Verlangsamung und Verkleinerung der isometrischen Kontraktionen als reine Vaguswirkung zu erhalten; aber trotz aller Vorsichtsmaßregeln in bezug auf Stärke des Stroms und Häufigkeit der Reizung gelang es uns nur selten, eine über wenig Minuten hinaus andauernde Wirkung zu erzielen; meist trat nach kurzer Zeit an Stelle der Vaguspulse wieder eine normale oder sogar verstärkte Schlagfolge. Da nun die O_2-Bestimmung mindestens 10 Minuten-Perioden erfordert, so konnte aus diesen methodischen Gründen von einer Untersuchung stark ausgesprochener Vaguswirkung einstweilen keine Rede sein. Auch eine reine Acceleranswirkung ist ohne weiteres schwer zu erhalten; doch konnte durch vorherige Ausschaltung des Vagus durch Atropin auch die Acceleranswirkung studiert werden (vgl. S. 224).

Aus der großen Anzahl von Vagusversuchen, die wir angestellt haben, sei nur eine Auswahl wiedergegeben, die eine deutliche Einwirkung der Nervenreizung auf die Tätigkeit erkennen ließen. Leider gelingt es nicht, aus den erhaltenen Zahlen ein einheitliches

1) Langendorff, Pflügers Archiv. Bd. 61. S. 291. 1895.
2) Hering, Ibidem. Bd. 99. S. 245. 1903.

Bild der Vaguswirkung auf den Stoffwechsel zu erhalten. Immer trat zwar die Pulsverlangsamung auf Vagusreizung ein, jedoch war mit der Verlangsamung der Pulse meist eine so erhebliche Verstärkung der Kontraktionen verknüpft, daß der Verdacht einer gleichzeitigen Reizung der Acceleransendigungen nicht von der Hand zu weisen ist; dementsprechend war auch der Einfluß auf den Stoffwechsel in den verschiedenen Versuchen nicht einheitlich; wurden die Pulse langsam und nahmen sie dabei an Größe nicht allzusehr zu, so fiel der O_2-Verbrauch auch deutlich kleiner aus (Tabelle III, Vers. 177 9,50—10,00 Uhr und Vers. 179, 9,50—10,00 Uhr), um aber dann wieder spontan zu steigen. In den anderen Versuchen stieg er sofort über die Norm.

Tabelle III.

Wirkung der Vagusreizung auf den O_2-Verbrauch und die Druckleistung isometrischer Kontraktionen.

Versuchs-Nummer	Beobachtungszeit	Sauerstoffverbrauch in ccm pro 10 M.	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg.	Sauerstoffverbrauch pro Puls und 1 mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
163	9,40—10,00	7,0	150	79	$590 \cdot 10^{-7}$	
	10,00—10,10	8,0	138	86,5	670 „	Reizung beider Vagi
	10,10—20	7,25	132	85	645 „	R-A=O Reizfrequ.=116
	10,20—40	6,62	159	67	621 „	
164[1]	9,50—10,10	5,78	155	87	$428 \cdot 10^{-7}$	
	10,10—20	6,25	153	98	416 „	Reizung beider Vagi
	10,20—30	6,1	146	105	400 „	R-A=O Reizfrequ.=116
	10,30—50	6,1	159	96	400 „	
177[2]	9,40—50	9,0	179	93	$540 \cdot 10^{-7}$	
	9,50—10,00	8,7	157	97,5	568 „	Reizung beider Vagi R-A = 8 cm. Reizfr. = 144
	10,00—10	9,5	179	96,5	550 „	
179	9,40—50	7,75	147	84	$628 \cdot 10^{-7}$	
	9,50—10,00	7,3	115	91	697 „	Reizung beider Vagi
	10,00—10	8,0	120	92	725 „	R-A = 11,2. Reizfr. = 144
	10,10—20	8,1	142	83	685 „	

1) Vergl. dazu Kurve 5a S. 224.
2) Vergl. dazu Kurve 6a S. 225.

Die Versuche 163 und 179 (Tab. III) lieferten ein bemerkenswertes Resultat in bezug auf die O_2-Ausnützung; wie aus Reihe VI (Sauerstoffverbrauch pro Puls und mm Pulsdruck) zu ersehen ist, wurde diese auffallend schlechter. Eine solche Wirkung der Vagusreizung wäre natürlich von der größten theoretischen Bedeutung; leider ist es uns aber nicht geglückt, in so langfristigen Untersuchungsperioden wirklich überzeugende Abweichungen von der Norm zu erhalten. Wir hoffen aber, daß die beabsichtigte Messung der vom Herzen gebildeten Wärmemengen diese Frage klären wird.

II. Die Wirkung tätigkeitshemmender Einflüsse auf die Energiewandlung.

Die Erfahrungen über die Wirkungen des Strophantins und Adrenalins, also tätigkeitssteigernder Einflüsse, auf die Energiewandlung könnten, wenn wir vom systolischen Stillstand unter Strophantin absehen, die Vermutung hervorrufen, daß die für die Norm festgestellten Beziehungen zwischen der Größe des chemischen Umsatzes und der mechanischen Leistung so gut wie unveränderliche seien, daß also die oxydative Fähigkeit einer Muskelzelle und ihr Vermögen, die frei werdende chemische Energie in Spannungsenergie umzusetzen, in einem so unlöslichen Zusammenhange ständen, daß Veränderungen des Sauerstoffverbrauches notwendigerweise gleich große Veränderungen der Druckleistung nach sich zögen. Im folgenden soll nun gezeigt werden, daß ein solcher Schluß falsch wäre. Ohne die mechanischen Bedingungen zu verändern, gelingt es durch bestimmte pharmakologische Agentien gut charakterisierbare Störungen der Energiewandlung hervorzurufen. Dies beweist, wie sehr die Einzelfaktoren des Zellebens voneinander unabhängig sind.

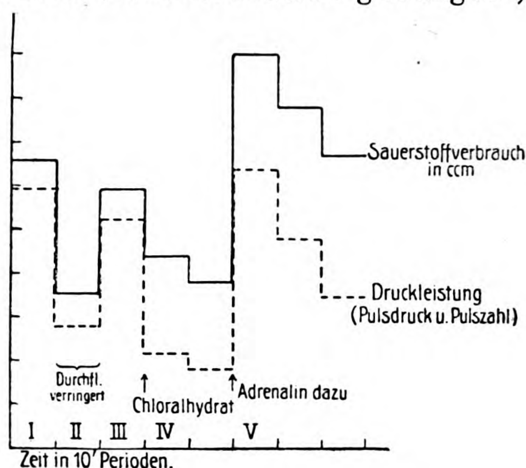
Chloralhydrat.

Die erste Wirkung dieses Narkotikums erstreckt sich bekanntlich auf die reizerzeugenden Apparate des Herzens: der Pulsschlag verlangsamt sich; durch große Dosen kann das Herz ganz zum Stillstand gebracht werden. Die Druckleistung des einzelnen Pulses nimmt bei ganz schwacher Vergiftung manchmal etwas zu, fängt aber schon nach kleinen Dosen zu sinken an, so daß die Minutendruckleistung isometrischer Pulse schnell beträchtlich fällt.

Von den beiden zur Verfügung stehenden Methoden der Untersuchung der Energiewandlung haben wir nur die zweite, d. h. die

vergleichende Untersuchung der Druckleistung isometrischer Pulse und des gleichzeitigen Sauerstoffverbrauches herangezogen.

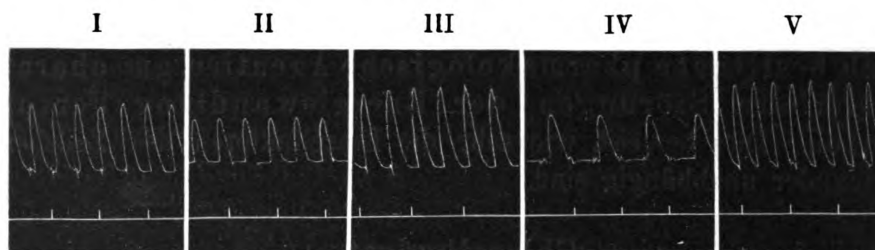
In einer großen Anzahl von Versuchen hat sich nun ergeben (wie aus Tabelle IV, S. 215 und den Kurven 4a und c S. 214 u. 221 zu ersehen ist), daß unter Chloralhydrat 1. die Zahl der Pulse stark sinkt, 2. der Gesamtsauerstoffverbrauch geringer[1]) wird, 3. die



Kurve 4a.

Kurven des O_2-Verbrauches und der Druckleistung isometrischer Kontraktionen. Wirkung des Choralhydrats, Gegenwirkung des Adrenalins. In der Normalperiode Kontrollversuch mit verringertem Durchfluß. Über die Ordinatenwerte vergl. Tabelle IV, Vers. 175.

I II III IV V



Kurve 4b.

Beispiele von Druckkurven isometrischer Kontraktionen am Frankschen Federmanometer aus Vers. 175. (Kurve 4a.) I normal, II Durchfluß und damit O_2-Angebot verringert, III wieder normal, IV Wirkung von Chloralhydrat, V „therapeutische“ Gegenwirkung des Adrenalins. Zeitschreibung in Sek.

---

1) Merkwürdigerweise haben wir einmal eine Steigerung des O_2-Verbrauches sogar bei stillstehendem Herzen beobachtet; da diese Beobachtung aber ganz vereinzelt geblieben ist, so soll sie bei den folgenden Betrachtungen unberücksichtigt bleiben. Solche Beobachtungen mahnen zur Vorsicht in einer zu weitgehenden Verallgemeinerung der Versuchsresultate.

Tabelle IV.

Wirkung des Chloralhydrates auf den O_2-Verbrauch und die Druckleistung isometrischer Kontraktionen; therapeutische Gegenwirkung des Adrenalins. Kontrollversuche mit verringertem Durchfluß und mit direkter Muskelreizung.

Versuchs-Nr.	Beobachtungszeit	O_2-Verbrauch in ccm pro 10 Minuten	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg.	Sauerstoffverbrauch pro Puls und 1 mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
169	10,40—11,00	9,28	159	86	$680 \cdot 10^{-7}$	
	11,00—20	8,25	131	68	927 „	Chloralhydrat 0,17 : 170
	11,20—40	10,3	188	85	640 „	Adren. dazu; 2 ccm 1:125000
	11,44—12,00	7,85	87	43	2120 „	Chloralhydrat dazu; 0,15 g
	12,00—20	7,70	105	82	895 „	Adren. dazu; 3 ccm 1:125000
170	9,55—10,5	10,6	157	106	$636 \cdot 10^{-7}$	
	10,30—40	8,7	135	79	815 „	Chloralhydrat 0,1 : 200
	10,45—55	12,6	231	83	660 „	Adren. dazu; 4,5 ccm 1:250000
	10,55—11,05	12,0	200	80	750 „	
175	9,50—10,10	6,5	127	88	$582 \cdot 10^{-7}$	
	10,15—35	3,5	102	52	660 „	Durchfluß d. Nährlösung verringert von 66 ccm pro 1 Min. auf 20 ccm pro 1 Min.
	10,50—11,00	5,95	111	88	608 „	
	11,08—18	4,4	85	50	1030 „	Chloralhydrat 0,15 g : 170
	11,18—28	3,8	67	51	1100 „	
	11,35—45	9,0	132	91	748 „	Adren. dazu; 4 ccm 1:250000
	11,45—55	7,8	111	81	867 „	
	11,55—12,05	6,75	95	70	1015 „	
181	9,30—40	10,15	174	92	$633 \cdot 10^{-7}$	
	9,40—50	10,8	175	95	650 „	
	9,56—10,06	7,55	114	76,5	870 „	Chloralhydrat: 0,1 : 150
	10,10—25	7,95	168	49	960 „	Direkte Muskelreizung R-A = 9,2 Rhythmus = 168
	10,30—40	11,45	183	96	652 „	Adren. dazu; 4 ccm 1:250000
	10,40—50	11,65	171	91	750 „	
	11,15—25	9,25	158	82	713 „	Ausspülg. mit frischem Ringer
185	9,45—55	7,75	180	69	$625 \cdot 10^{-7}$	
	10,00—10	7,2	132	75	725 „	Chloralhydrat 0,1 : 160
	10,10—20	7,1	126	78,5	717 „	
	10,20—30	8,05	180	65	690 „	Dir. Muskelreiz. 180/Min.
	10,30—40	7,2	120	79	757 „	
200	9,35—45	8,9	153	98	$593 \cdot 10^{-7}$	
	10,05—15	8,0	168	55	865 „	Chloralh 0,13:150. Muskelreiz. 168/Min.
	10,15—25	2,5	—	—	—	Herzstillstand.
	10,35—46	10,2	144	106	668 „	Adrenalin 5 ccm 1: 250 000.

Druckleistung in der Zeiteinheit ebenfalls herabgeht jedoch bedeutend stärker als dem Sinken des Sauerstoffverbrauchs entspricht, so daß 4. eine weit schlechtere Ausnützung des O_2 als in der Norm festzustellen ist.

Die Verhältnisse gestalten sich je nach der Schwere der narkotischen Einwirkung etwas verschieden; bei leichter Vergiftung (Versuch 185, Tabelle IV) kann kompensatorisch zum Herabgehen der Pulszahl die Druckleistung des einzelnen Pulses sogar etwas steigen, bei mittelstarker Narkose sinkt aber auch der Pulsdruck unter die Norm. (Versuch 169, 170, 175, 181, Tab. IV.)

Wir haben hier ein typisches Beispiel einer schweren Störung der Energiewandlung in der Herzmuskelzelle vor uns; es sind, wie man sieht, alle ihre Teile von der Störung ergriffen. Es liegt da der Zweifel nahe, ob alles als primäre Wirkung des Narkotikums aufzufassen oder ob nicht wenigstens ein Teil der Störung sekundär bedingt ist? So läßt es sich a priori nicht entscheiden, ob die verschlechterte Sauerstoffausnützung nur sekundär die Folge des zu stark gesunkenen Pulsdruckes oder der zu stark gesunkenen Pulszahl ist oder aber eine primäre Folge der Vergiftung; es wäre denkbar, daß für so niedrige Drucke oder Pulszahlen die früher eruierte normale Proportionalität zwischen Druckleistung und Sauerstoffverbrauch nicht mehr gilt.

Diese Frage suchten wir durch folgende Experimente zu klären: Einmal haben wir durch verringerten Durchfluß der sauerstoffgesättigten Lockeschen Lösung den Energiewechsel des unvergifteten Herzens in dem gleichen Grade herabgesetzt wie durch Chloralhydrat; lag die verschlechterte O_2-Ausnützung nach Chloralhydrat an der zu geringen Druckleistung oder dem zu geringen O_2-Verbrauch, so mußte sich auch hier eine Verschlechterung der O_2-Ausnützung bemerkbar machen.

Andererseits haben wir durch elektrische Reizung dem mit Chloralhydrat vergifteten Herzen dieselbe Pulsfolge aufgezwungen, die es vor der Vergiftung hatte; lag die verschlechterte O_2-Ausnützung an der zu geringen Pulszahl, so mußte eine elektrische Reizung beide wieder auf normale Höhe bringen.

Die Experimente haben nun folgendes ergeben: 1. Die Verringerung des Durchflusses hatte eine prompte Verkleinerung der Druckleistung zur Folge, aber auch eine innerhalb der Fehlergrenzen proportionale Verkleinerung des O_2-Verbrauches. (Vgl. Tab. IV, Vers. 175 und Tab. VI, Vers. 177 resp. Kurve 6a, S. 225). Eine starke Herabsetzung des Energiewechsels braucht also keine Verschlech-

terung der O_2-Ausnützung zur Folge zu haben. 2. Die direkte elektrische Muskelreizung am chloralisierten Herzen in der normalen Reizfolge ergab, daß dabei die schlechtere O_2-Ausnützung eines vergifteten Herzens nicht wieder normal wird (Tab. IV, Vers. 181, 185, 200). Diese Kontrollexperimente zeigen also, daß die Verschlechterung der O_2-Ausnützung durch Chloralhydrat wirklich eine primäre Folge der Vergiftung und nicht sekundär durch die Verkleinerung des Energiewechsels oder der Pulszahl bedingt ist.

Ein ganz ähnlicher Zweifel wie für die O_2-Ausnützung besteht von vornherein auch für die Deutung der Herabsetzung des O_2-Verbrauches. Denn es ist denkbar, daß sie nicht eine primäre Vergiftungswirkung, sondern wieder sekundär bedingt ist durch die Pulsverlangsamung oder die Herabsetzung der Druckleistung.

Was zunächst die Pulszahl anlangt, so muß eine Pulsverlangsamung auch in der Norm ein Sinken des O_2-Verbrauches hervorrufen, wenn die kompensatorische Erhöhung des einzelnen Pulses nicht mehr die Verminderung der Pulszahl auszugleichen vermag. Erkennen läßt sich ein solcher Fall, wenn man durch direkte elektrische Reizung dem Herzen die normale Pulszahl aufzwingt und dann wieder den normalen O_2-Verbrauch findet. Solche Experimente haben wir nun an chloralisierten, langsam schlagenden Herzen vorgenommen und in 2 Fällen keine Vermehrung des O_2-Verbrauches konstatieren können, (z. B. Vers. 181, Tab. IV), in weiteren 3 Fällen aber trat eine Vermehrung ein; der O_2-Verbrauch stieg jedoch nicht wieder bis zur Norm (z. B. Vers. 200, Tab. IV). Aus diesen 5 Experimenten geht also mit Sicherheit hervor, daß die Herabsetzung des O_2-Verbrauches nicht oder nur zum Teil Folge der Pulsverlangsamung ist[1]. Bestätigt wird diese Schlußfolgerung durch die weitere Beobachtung an allen Vergiftungen mittleren Grades (Vers 169—181, Tab. IV), daß der Sauerstoffverbrauch pro Puls keine kompensatorische Vermehrung zeigt, trotz der starken Pulsverlangsamung.

1) Das Resultat eines anderen Versuches (Vers. 185 Tab. IV) scheint allerdings gegen diese Auffassung zu sprechen; denn bei ihm trat nach elektrischer Reizung ein höherer O_2-Verbrauch ein als in der Normalperiode. Doch handelt es sich hier um eine sehr leichte Vergiftung (kompensator. Vermehrung des Pulsdruckes), und es ist nicht auszuschließen, daß dieser Reizerfolg der gleichzeitigen Reizung sympathischer Nervenfasern zuzuschreiben ist; deren Erregung läßt aber, wie später gezeigt werden soll (S. 219 f.), die Vergiftungsfolgen oft wieder rückgängig werden. Wir glauben also nicht, daß dieser Versuch unsere Schlußfolgerungen hinfällig macht.

Unlösbar dagegen erscheint die Frage, ob nicht die Herabsetzung des O_2-Verbrauches sekundär durch die Verkleinerung der Druckleistung bedingt sein könne. Sie läßt sich solange nicht entscheiden, als es nicht für das normale Geschehen im Muskel feststeht, ob in der Kausalreihe die Oxydation oder die Tätigkeit an erster Stelle steht. Es ist sowohl denkbar, daß jeder Kontraktion ein oxydativer Prozeß vorangeht und durch seine Größe die Größe der mechanischen Muskelleistung bestimmt als auch, daß die Muskelzelle über ein Energiereservoir verfügt, das nach Maßgabe der Tätigkeit durch oxydative Prozesse ergänzt wird (Hermann).

Bei dieser Sachlage können wir also zwar für die Größe des Gesamt-Energieumsatzes (O_2-Verbrauch und Druckleistung) behaupten, daß sie primär durch das Chloralhydrat herabgesetzt wird und nicht sekundär durch die Pulsverlangsamung, aber wir können nicht dazwischen entscheiden, ob es die oxydativen Prozesse oder die Druckleistung sind, die primär von dem Narkotikum gehemmt werden.

Zur Theorie der Narkose.

Wir haben also drei Wirkungen des Chloralhydrats zu unterscheiden: 1. Die schon lange bekannte hemmende Wirkung auf die Reizerzeugung; 2. eine Hemmung des Gesamt-Energieumsatzes und 3. die beschriebene Verschlechterung des Verhältnisses zwischen O_2-Verbrauch und Druckleistung, die wir hypothetisch als eine Verschlechterung der Ausnützung chemischer Energien betrachten. Wir wollen sehen, wie weit diese Tatsachen sich in die heutigen Theorien der Narkose einreihen lassen. Daß wir diesem Problem näher treten, erscheint uns deswegen notwendig, weil das untersuchte Objekt, das überlebende Warmblüterherz, ganz besonders zur Entscheidung von Fragen sich eignet, die sich auf das Verhältnis von Zellstoffwechsel zur Zelltätigkeit beziehen.

Verworn [1]) steht auf dem Standpunkt, daß die von ihm und seinen Schülern an Nervengewebe beobachte Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches während der Narkose auf einer Unfähigkeit der Zelle zu oxydativen Prozessen beruht. Auch Mansfeld [2]) geht für seine Theorie von derselben Vorstellung aus; demgegenüber weist aber Warburg [3]) darauf hin, daß er an Seeigeleiern nach geringen Dosen

1) Verworn, D. med. Wochenschr. 1909. Nr. 37. Eine Zusammenfassung findet sich in einer Monograhie: „Narkose". Jena. G. Fischer. 1912.

2) Mansfeld, Pflügers Archiv 1909. Bd. 129.

3) Warburg, Z. f. physiol. Chemie. Bd. 66. S. 305. 1910.

von Phenylurethan zwar eine Unterdrückung [1]) der Teilungsvorgänge, aber nur eine geringe Abnahme des Sauerstoffverbrauches hat konstatieren können. Warburg leugnet deswegen die Bedeutung einer Oxydationshemmung für die Tätigkeitsbeschränkung in der Narkose und führt Verworns Befunde auf den Gebrauch zu hoher Konzentrationen zurück.

Es ergaben unsere Versuche mit mittleren Konzentrationen, daß die Hemmung des Gesamt-Energieumsatzes insofern eine primäre Störung ist, als sie nicht sekundär durch die Pulsverlangsamung bedingt ist. Die weitere Frage aber, ob dabei die Oxydation oder die Tätigkeit primär gehemmt ist, halten wir so lange für unlösbar, als die physiologischen Verhältnisse über die Kausalbeziehung zwischen Oxydation und Tätigkeit noch nicht geklärt sind. Wir können deswegen auch noch keine Stellung zu den Hypothesen Verworns und Warburgs nehmen, möchten aber doch auf die Grenzen unserer Erkenntnis hinweisen, die die Analyse unserer experimentellen Beobachtungen gezeigt hat (S. 218).

Durch unsere vergleichenden Untersuchungen sind wir jedoch auf eine andere Wirkung der Narkose aufmerksam geworden, die uns wesentlich für das Bild der Narkose zu sein scheint. Wir haben beobachtet, daß auch bei leichten Narkosen die Druckleistung weit mehr herabgeht als der O_2-Verbrauch, d. h. die O_2-Ausnützung verschlechtert sich; das gilt aber in noch höherem Grade für tiefere Narkosen: je tiefer die Narkose ist, desto geringer ist der Prozentsatz chemischer Energie, der in Druckleistung umgewandelt wird.

Es fragt sich, ob diese verschlechterte O_2-Ausnützung charakteristisch ist für jede narkotische Vergiftung? Versuche an anderen Zellarten und mit anderen Narkotika stehen uns noch nicht zur Verfügung. Wenn man aber die Zellteilung als eine Form der Zelltätigkeit in Analogie zur Druckleistung der Muskelzelle bringt, so ergeben sich unleugbare Ähnlichkeiten zwischen den Vergiftungsbildern der Muskelzelle und der Seeigeleier (Warburg): bei beiden ist die „Ausnützung" des O_2 verschlechtert. Danach ließe sich also mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit annehmen, daß eine verschlechterte O_2-Ausnützung charakteristisch ist für jede Narkose.

Antagonismus zwischen Chloralhydrat und Adrenalin.

Als ein Charakteristikum einer narkotischen Wirkung ist die Reversibilität der Störung anzusehen; die einfachste Methode, sie zu

1) Tatsächlich ist die Zellteilung nur stark verzögert (S. 307), nicht ganz unterdrückt.

beweisen, ist die Entfernung des Narkotikums aus dem Milieu der Zellen. Wir haben diese Methode noch nicht systematisch angewendet, weil die Reversibilität uns durch die folgenden antagonistischen Versuche mit Adrenalin auch zur Genüge bewiesen erscheint.

Das Adrenalin als Antidot zu wählen, veranlaßten uns zunächst eigene Beobachtungen am atropinvergifteten Herzen (vgl. S. 223), dann aber antidotarische Experimente Gottliebs[1]) bei Chloralvergiftung (Kaninchen), die zeigten, daß Injektionen von Nebennierenextrakt sowohl eine sofortige Besserung des darniederliegenden Blutdruckes als auch der geschädigten Tätigkeit des im Bock-Heringschen Kreislauf schlagenden Herzens zur Folge hatten. Auch aus noch unveröffentlichten Experimenten Itamis im hiesigen Institut geht eine analeptische Wirkung des Adrenalins auf das chloralvergiftete Froschherz hervor.

Auf Grund dieser Tatsache, daß Adrenalin die Tätigkeit eines vergifteten Herzens bessert, lautete unsere Fragestellung für das chloralvergiftete Warmblüterherz: bessert das Adrenalin neben der Tätigkeit auch noch alle nachgewiesenen Schädigungen der Energiewandlung durch Chloral (Hemmung des O_2-Verbrauches, verchlechterte O_2-Ausnützung)? Es wäre ja denkbar, daß nur einzelne Symptome der Chloralvergiftung durch Adrenalin gebessert würden, z. B. neben der Pulszahl und der Druckleistung nur der Sauerstoffverbrauch, daß dagegen die Sauerstoffausnützung (also das Verhältnis zwischen O_2-Verbrauch und Druckleistung) ungebessert bliebe.

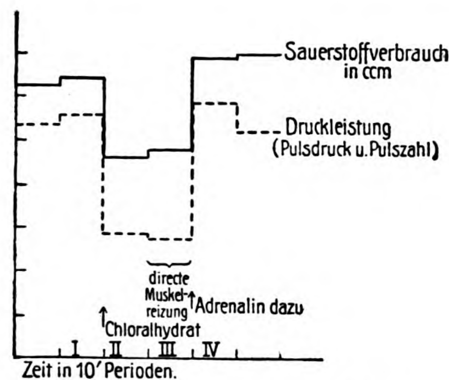
Aus den beigegebenen Kurven 4c und a und Tabelle IV, S. 215 geht nun mit Sicherheit hervor, daß das Adrenalin nicht nur die Tätigkeit verbessert, also nicht bloß Pulszahl und Pulsdruck auf die Norm zurückbringt, sondern daß es auch mit einem Schlage die ganze schwere Störung der Energiewandlung beseitigt; unter Adrenalin werden der O_2-Verbrauch und die O_2-Ausnützung wieder normal, trotzdem, das möchten wir besonders hervorheben, das Chloralhydrat sich noch in derselben Konzentration in der Lösung befindet. Daß dieser therapeutische Effekt zum Teil kein sekundärer[2]) ist, d. h. nur durch die

1) R. Gottlieb, Dieses Archiv. Bd. 43. 1900.

2) Natürlich gelten für die Deutung der Gegenwirkung des Adrenalins auf den herabgesetzten Energieumsatz durch Chloralhydrat genau dieselben Schwierigkeiten wie für die Deutung der Wirkung des Narkotikums selbst. Es erscheint sicher, daß die Erhöhung der Pulszahl allein nicht die Steigerung des O_2-Verbrauches oder der Druckleistung verursacht; der Gesamt-Energieumsatz wird also sicher primär günstig beeinflußt. Ob aber dabei eine primäre Wirkung auf die Tätigkeit oder die Oxydationen vorliegt, läßt sich heute noch nicht entscheiden.

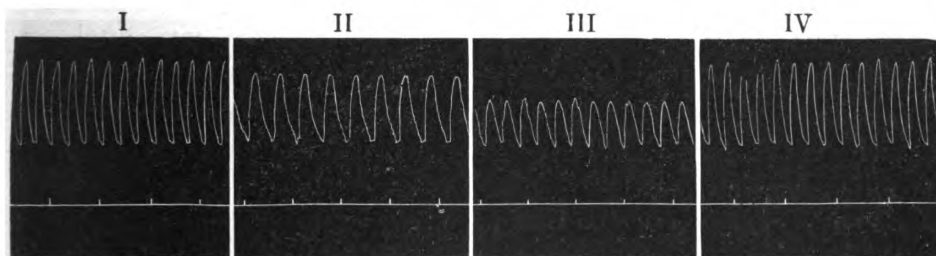
Steigerung der Pulszahl oder des Pulsdruckes bedingt, geht aus den schon angeführten (S. 216) Kontrollversuchen mit großer Wahrscheinlichkeit hervor; zeigt doch der eine (vgl. Kurve 4c), daß beim chloralisierten Herzen die Aufzwingung der alten Pulszahl durch direkte elektrische Reizung keine Besserung der O_2-Ausnützung herbeiführte, während Adrenalin danach eine Steigerung der O_2-Ausnützung auf die Norm bewirkte; der andere (vgl. Kurve 4a S. 214) mit künstlich herabgesetzter Tätigkeit (Verminderung des Durchflusses der Nährlösung) beweist, daß der Herzmuskel sowohl bei hohen wie bei niederen Pulsdrucken den O_2 annähernd in derselben Proportion auszunützen imstande ist.

Diese Gegenwirkung des Adrenalins vermag aber nicht unter allen Umständen die Wirkung des Chloralhydrats zu beseitigen. 1. Nimmt



Kurve 4c. (Vers. 181, Tab. IV.)

Kurven des O_2-Verbrauches und der Druckleistung isometrischer Kontraktionen. I normal, II Wirkung des Chloralhydrats, III direkter Muskelreiz in normalem Rhythmus, IV „therapeutische“ Gegenwirkung des Adrenalins.



Kurve 4d.

Beispiele von Druckkurven isometrischer Kontraktionen aus Vers. 181 (Kurve 4c). I normal, II Chloralwirkung, III direkter Muskelreiz in normalem Rhythmus, IV therapeutische Gegenwirkung des Adrenalins. Zeitschreibung in Sek.

— wahrscheinlich mit zunehmender Zerstörung des Adrenalins — nach einiger Zeit die Wirkung ab und es kehrt die alte schlechte Ausnützung des O_2 wieder zurück in dem Maß wie sich die Tätigkeit wieder verschlechtert (vgl. Kurve 4 c); 2. aber ist bei schweren Chloralvergiftungen manchmal die Entgiftung keine ganz vollständige: Tätigkeit und O_2-Verbrauch steigen zwar, aber die O_2-Ausnützung erreicht nicht mehr ganz die normalen Verhältnisse; das Herz arbeitet etwas unökonomischer als in der Norm (Kurve 4a, S. 214). Man kann alle Übergänge zwischen vollständiger und unvollständiger Entgiftung beobachten.

Diese Analyse des therapeutischen Mechanismus der Adrenalinwirkung gegenüber der Chloralvergiftung zeigt uns also eine neue Seite seiner Wirkung: In seiner Gegenwirkung gegen Chloralhydrat vermag es die Ausnützung des O_2 zu steigern. Das hat besonders vom therapeutischen Standpunkt aus Interesse; denn diese Wirkung des Adrenalins hat zur Folge, daß eine pathologisch geschwächte Herztätigkeit sich gegenüber der Steigerung des Sauerstoffverbrauches ganz unverhältnismäßig stark bessert. Das Herz arbeitet somit ökonomischer als während der Vergiftung. Wenn dies bei der Adrenalinwirkung am normalen Herzen nicht (oder nur in ganz geringem Maße, Versuch 137, Tab. I) hervortritt, d. h. wenn dabei keine Verbesserung der Ausnützung chemischer Energie zu beobachten ist, so wird dies durch die wahrscheinliche Annahme begreiflich, daß die normale Ausnützung beim Warmblüterherzen ein Maximum darstellt, über das hinaus keine Verbesserung möglich ist.

Die wichtigste Schlußfolgerung aus allen Experimenten mit Adrenalin an normalen und narkotisierten Herzen betrifft aber die Physiologie des sympathischen Nervensystems. Denn wenn wir zeigen konnten, daß Adrenalin unabhängig von seiner Wirkung auf die Pulszahl einen starken Einfluß auf den gesamten Energieumsatz und die O_2-Ausnützung ausübt, so müssen wir auch annehmen, daß dem sympathischen Nervensystem (Accelerans) neben der Wirkung auf die Zahl der Pulse eine starke Wirkung auf die gesamten energetischen Zellprozesse zukommt.

Atropin.

Nichts anderes als das uns vom Chloralhydrat her schon bekannte Bild einer starken Herabsetzung der Pulszahl, des O_2-Verbrauches und einer zunehmenden Verschlechterung der Umwandlung chemischer

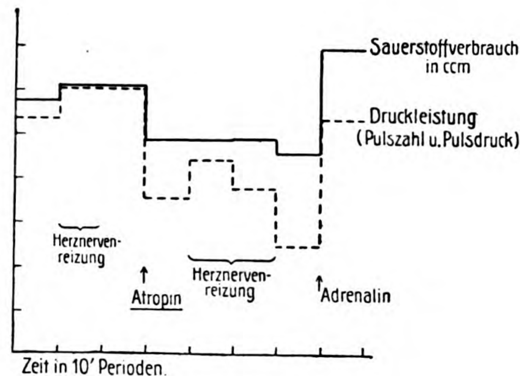
Energie in Druckleistung ergaben die Vergiftungen mit großen Dosen Atropin. Während kleine Dosen, bei denen nur die Vaguslähmung hervortritt, keinen Einfluß auf die Energiewandlung ausüben (Tab. V, Vers. 10), schädigen zu große den Herzstoffwechsel ganz außerordentlich. Ebensowenig wie in der Art der Schädigung des Herzens unterscheidet sich die Atropinvergiftung von der Chloralwirkung in der Beeinflußbarkeit durch Adrenalin. Dasselbe hat auch hier eine ganz eklatante therapeutische Wirkung und zwar tritt ebenfalls eine völlige Restitution sämtlicher Störungen der Energiewandlung ein: der Gesamtsauerstoffverbrauch, die Zahl der Pulse, die Ausnützung chemischer Energie und infolgedessen die Druckleistung kehrten wieder zur Norm zurück (vgl. Tab. V, Versuch 10 und Kurve 9a, S. 234).

Tabelle V.

Wirkung des Atropins auf den O_2-Verbrauch und die Druckleistung isometrischer Kontraktionen. „Therapeutische" Gegenwirkung durch Herznervenreizuug und Adrenalin.

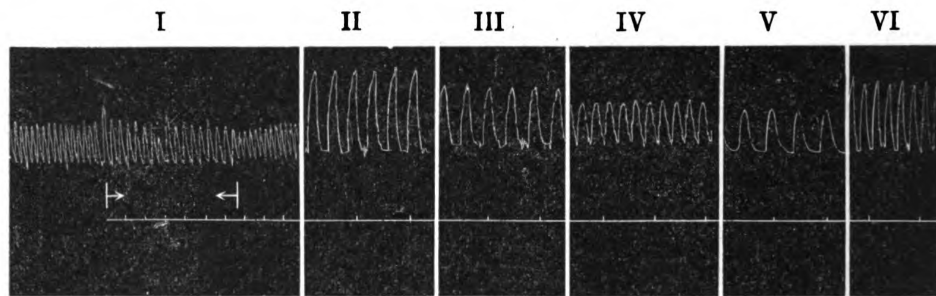
Versuchs-Nummer	Beobachtungszeit	O_2-Verbrauch in ccm pro 10 Minuten	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg.	O_2-Verbrauch pro Puls und 1 mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
164	9,50—10,10	5,8	155	87	$430 \cdot 10^{-7}$	
	10,20—30	6,1	146	105	398 „	Herznervenreizung R-A = O Rhythmus = 116
	10,30—50	6,1	159	96	400 „	
	10,55—11,10	4,9	138	65	545 „	Atropin ca. 0,1 mg : 100 Ringer
	11,10—20	4,9	228	49	438 „	Herznervenreizung R-A = O Rhythmus = 116
	11,20—30	4,95	216	44	520 „	
	11,40—50	4,6	123	51	732 „	
	12,00—10	7,0	184	73	520 „	Adrenal. ca. 0,025 mg : 100
165	11,10—30	6,55	138	77	$616 \cdot 10^{-7}$	
	11,30—50	6,1	120	68	750 „	Atropin ca. 0,09 mg : 100
	11,50—12,10	5,62	132	60	710 „	Herznervenreizung R-A = O Reizzahl = 160
	12,10—30	5,55	120	55	840 „	
10[1])	10,50—11,00	4,5	141	87,5	$364 \cdot 10^{-7}$	
	11,33—40	3,9	131	77	386 „	wenig Atropin ca. 0,05 mg : 100
	11,45—55	3,2	96	40	835 „	viel Atrop. ca 0,8 mg : 100
	12,00—20	4,7	165	67,5	420 „	Adrenalin ca. 0,06 mg : 100

1) Vergl. Kurve 9a u. b. S. 234.



Kurve 5 a.

Kurven der Druckleistung und des O_2-Verbrauches isometrischer Kontraktionen, namentlich unter der Wirkung des Atropins; „therapeutische" Gegenwirkung der Herznervenreizung. Vergl. Tabelle V, Versuch 164, S. 223.



Kurve 5b.

Beispiele von Druckkurven isometrischer Kontraktionen aus Vers. 164 (Kurve 5a), I Herznervenreizung am Anfang des Versuches mit Vagusreizung: Verlangsamung und Abschwächung, II Normalperiode, III Wirkung großer Dosis Atropin, IV Wirkung der Herznervenreizung, V Atropinwirkung allein, VI Therapeutische Gegenwirkung des Adrenalins. Zeitschrbg. in Sek. Die kleinen Schleuderungen in den Kurven rühren von Erschütterungen durch die Pumpen her.

Diese Atropinversuche boten uns die Möglichkeit, die Wirkung einer Acceleransreizung zu studieren. Die Reizung der Herznerven am atropinisierten Herzen hatte in bezug auf die Verbesserung der Pulszahl und der O_2-Ausnützung den gleichen Erfolg wie Adrenalin [1]; da wir wohl mit Recht annehmen dürfen, daß die Vagus-

1) Bemerkenswerterweise wurde hier der O_2-Verbrauch nicht oder nur minimal gesteigert; das liegt vielleicht an der zu geringen Stärke des Nervenreizes; denn Adrenalin trieb den O_2-Verbrauch danach beträchtlich in die Höhe.

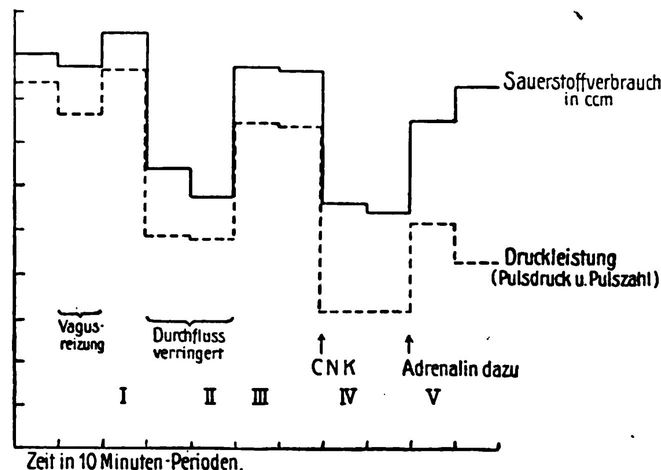
endigungen durch derart große Atropindosen gelähmt sind, so haben wir in der Reizung der vereinigten Herznerven eine reine Acceleransreizung zu sehen; diese Restitution der Stoffwechselstörungen an einem geschädigten Herzen durch Acceleransreizung bestätigt also unsere aus der entsprechenden Gegenwirkung des Adrenalins gegen Chloralhydrat auf die Bedeutung des sympathischen Nervensystems für die Stoffwechselvorgänge gezogenen Schlüsse.

Gerade diese Experimente sind ausgezeichnete Beispiele für die große Unabhängigkeit der einzelnen Faktoren des Energiewechsels voneinander.

Cyankali.

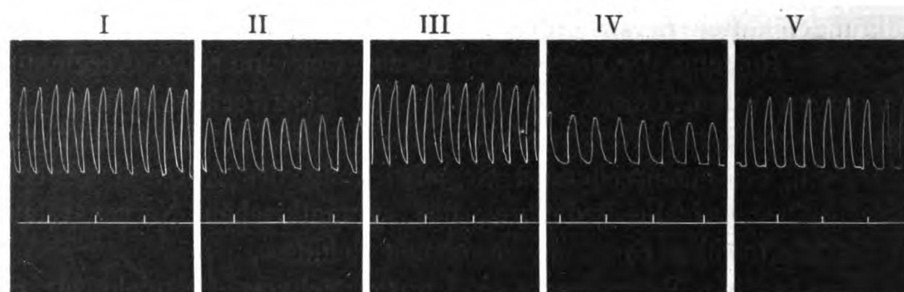
Die charakteristische Wirkung stärkerer Dosen Chloralhydrats auf den Stoffwechsel bestand in einer Herabsetzung des O_2-Verbrauchs und der O_2-Ausnützung durch die Muskelzelle. Im Cyankali besitzen wir nun ein Mittel, das sich selbst bis herab zu den einfachsten physikalisch-chemischen Katalysen als ein gegen fermentartige Substanzen elektiv wirksamer Körper erwiesen hat. Es mußte deshalb besonders interessieren, die Wirkung dieses Fermentgiftes auf den oxydativen Energiewechsel des Herzens zu studieren.

Die Wirkung auf die Tätigkeit des Herzens ist seit den Arbeiten von Preyer[1]), Loewi[2]) u. a. bekannt; Cyankali setzt die Zahl und Kraft der Herzschläge herab.



Kurve 6a.
Kurven des Sauerstoffverbrauches und der Druckleistung isometrischer Kontraktionen. Wirkung des Cyankali; Gegenwirkung des Adrenalins etc. Absolute Ordinatenwerte siehe Tab. VI, Versuch 177.

1) Preyer, Die Blausäure. Bonn 1870.
2) Loewi, Dieses Archiv. Bd. 38. S. 127. 1897.



Kurve 6 b.
Beispiele von Druckkurven isometrischer Kontraktionen aus Vers. 177. (Kurve 6 a, S. 225) I normal, II Durchfluß der Ernährungsflüssigkeit und damit die Größe des O_2-Angebotes verringert, III normal, IV Wirkung von Cyankali, V Gegenwirkung des Adrenalins. Zeitschrbg. in Sek.

Tabelle VI.

Wirkung der Blausäure auf den O_2-Verbrauch und die Druckleistung isometrischer Kontraktionen. Kontrollversuch mit verringertem Durchfluß. Gegenwirkung von Adrenalin.

Versuchs-Nr.	Beobachtungszeit	O_2-Verbrauch in ccm pro 10 Minuten	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg.	Sauerstoffverbrauch pro Puls und mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
177	9,40—50	9,0	179	93	540·10-7	
	9,50—10,00	8,7	157	97,5	568 „	Vagusreizung R-A = 8 cm Rhythmus = 144
	10,00—10	9,5	179	96,5	550 „	
	10,15—25	6,4	165	59	656 „	Durchfluß der Ernährungsflüssigkeit verringert
	10,25—35	5,7	162	59	595 „	
	10,40—50	8,7	171	86	592 „	
	10,50—11,00	8,6	174	83	595 „	
	11,05—15	5,6	123	50	**910** „	Cyankali (ca. 2 mg : 100 R.)
	11,15—25	5,4	114	54	880 „	
	11,30—40	7,5	144	70	745 „	Adrenalin (ca. 0,025 mg : 100)
	11,40—50	8,3	165	52	970 „	
192	11,55—12,05	9,3	117	78	1020·10-7	
	12,05—15	8,5	114	70	1060 „	
	12,23—33	5,4	99	40	**1360** „	Cyankali (ca. 1,6 mg : 100 R.)
	12,33—40	5,4	99	39	1404 „	
	12,45—55	7,2	120	53	1130 „	Adrenalin (ca. 0,04 mg : 100)
	12,55—1,05	7,15	114	40	1560 „	
	1,12—22	7,65	123	48	1300 „	Adrenalin (ca. 0,04 mg : 100)
172	11,20—30	5,4	120	60	750·10-7	
	11,30—40	5,1	120	60	710 „	
	11,45—57	4,6	90	38	**1340** „	Cyankali (ca. 2 mg : 100)
	12,00—10	4,7	83	55	1030 „	Adrenalin (ca. 0,03 mg : 100)
	12,20—30	6,5	126	67,5	765 „	Frische Lokesche Lösung
	12,45—55	8,55	150	80	712 „	Adrenalin (ca. 0,03 mg : 100)
171	11,35—45	7,8	190	53	775·10-7	
	11,45—12,05	6,2	168	36,5	**1010** „	Cyankali (ca. 1,5 mg : 100)
	12,05—15	5,94	183	43	755 „	Adrenalin (ca. 0,02 mg : 100)

Ein Teil unserer Experimente ist in Tabelle VI und Kurve 6a und b wiedergegeben. Es hat sich zu unserer Überraschung ergeben, daß einstweilen zwischen den Störungen der Energiewandlung durch Narkotika und durch Cyankali kein prinzipieller Unterschied zu finden ist. Auch beim Cyankali sahen wir eine starke Herabsetzung der Gesamtoxydation, eine Herabsetzung der Pulszahl und vor allem eine verschlechterte Ausnützung der chemischen Energie und zwar in etwa demselben Grade wie nach Chloralhydrat. Wir hofften in der Art der Gegenwirkung des Adrenalins ein Kriterium für eine andersartige Wirkung des Cyankali auf den Energiewechsel der Muskelzellen zu finden; aber wenn auch meist die Restitution der Störung nicht ganz so vollständig ist wie bei der Chloralvergiftung, so geht doch aus zweien der Experimente (Tab. VI, Vers. 177 u. 192) hervor, daß sich mit Adrenalin auch die starke Herabsetzung des O_2-Verbrauches und der O_2-Ausnützung durch Cyankali im Sinne einer Zurückführung zur Norm beeinflussen läßt. Allerdings war in zwei anderen Experimenten (Vers. 171 u. 172, Tab. VI) keine Vergrößerung des O_2-Verbrauches durch Adrenalin zu beobachten; bemerkenswerterweise war dabei auch keine oder nur eine relativ geringfügige Vermehrung der Pulszahl eingetreten. Solche Beobachtungen lassen es unzulässig erscheinen, die Chloral- und Cyankaliwirkung wirklich zu identifizieren.

Wenn wir annehmen, daß die Cyankaliwirkung sich auf einen fermentartigen Vorgang bei der Oxydation erstreckt, so könnte man vermuten, daß das Adrenalin eine direkt steigernde Wirkung auf die oxydativen Fermentprozesse der Muskelzellen besitzt. Diese Annahme wird aber dadurch widerlegt, daß am überlebenden Darm[1]) mit der durch Adrenalin erfolgten Ruhigstellung eine Verringerung des O_2-Verbrauches eintritt (O_2-Verbrauch pro 10 Min.: normal = 4,15 ccm, nach Adrenalinzusatz = 2,4 ccm pro 10 Min.), also wie auf die Tätigkeit so auch auf die oxydativen Vorgänge eine direkt entgegengesetzte Wirkung wie am Herzen. Von einer unmittelbaren Wirkung des Adrenalins auf die Oxydation kann also keine Rede sein (vergl. dazu auch Anmerkung S. 220).

Absterben des Herzens.

Die Vergiftungen mit Chloralhydrat, Atropin und Cyankali hatten ein auffallend einheitliches Bild der Störungen der Energiewandlung

1) Nach der Methode von O. Cohnheim (Z. f. physiol. Chemie Bd. 69, 1910) in unserem Apparate untersucht.

ergeben: alle einer experimentellen Messung zugänglichen Faktoren der Herztätigkeit waren geschädigt, alle Störungen konnten durch Adrenalin wieder beseitigt oder wenigstens gebessert werden. Es gibt aber auch andere Typen pathologischer Energiewandlung und ihre Vielheit zeigt, wie kompliziert die Beziehungen zwischen den einzelnen Tätigkeitsformen der Muskelzelle sein müssen. Zunächst sei das Bild des natürlichen Absterbens des überlebenden Herzens analysiert.

Das Absterben stellt sich verschieden lang (nach 1—3 Stunden und noch länger) nach Beginn des Experimentes ein. Die Druckleistung pro Puls wie in der Zeiteinheit nimmt langsam ab, der Sauerstoffverbrauch hat ebenfalls stetige Tendenz zu sinken, wenn auch nicht so schnell, ebenso meist auch die Pulszahl, und so entwickelt sich bald quantitativ deutlich meßbar dasselbe Bild einer Störung der Energiewandlung wie z. B. beim Chloralhydrat: die Druckleistung ist geringer, als dem gleichzeitigen Sauerstoffverbrauch entspricht, d. h. die Ausnützung des O_2 ist verschlechtert. Zwei Beispiele von früh eintretendem Absterben seien in Tab. VII angeführt. Aber es kann sich ein prinzipieller Unterschied gegenüber den anderen Störungen wahrscheinlich darin finden lassen, daß Adrenalin bei einem ab-

Tabelle VII.

Wirkung des Absterbens auf O_2-Verbrauch und Druckleistung isometrischer Kontraktionen; besonders die O_2-Ausnützung (Sauerstoffverbrauch pro Puls und mm Pulsdruck in ccm) verschlechtert sich.

Versuchs-Nummer	Beobachtungszeit	Sauerstoffverbrauch in ccm pro 10 M.	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg.	Sauerstoffverbrauch pro Puls und mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
149	9,10—20	8,3	126	93	$706 \cdot 10^{-7}$	
	9,20—30	8,4	131	95,5	670 „	
	9,30—40	8,15	123	98	675 „	
	9,50—10,00	8,4	126	96,5	690 „	
	10,00—10	8,5	123	92,5	750 „	Beginn des Absterbens, zunehmendes Ödem
	10,10—20	8,7	123	80	885 „	
	10,20—40	7,7	129	68	880 „	
	11,30—40	5,9	132	36	1240 „	
133	9,20—40	8,55	162	95,6	$551 \cdot 10^{-7}$	
	9,40—10,00	8,90	162	103,0	532 „	
	10,00—30	9,63	168	103,0	550 „	
	10,30—50	9,30	162	94	610 „	Beginn d. Absterbens. Ödem
	11,20—30	8,4	150	60	930 „	
	11,30—40	7,5	150	55,4	900 „	
	11,50—12,00	11,9	240	54,0	920 „	Adrenalin

sterbenden Herzen die Sauerstoffausnützung nicht mehr verbessert[1]) (vgl. Tab. VII, Vers. 133), obwohl der Gesamtsauerstoffverbrauch, die Pulszahl und vorübergehend auch die Druckleistung wieder gesteigert werden.

Diese Tatsache läßt ganz besonders gut die Ausnützung chemischer Energie in Muskelspannung als unabhängig von der Zahl und der Stärke der oxydativen Prozesse erscheinen, und wir wollen deshalb an dieser Stelle fragen, ob wir etwas über die Ursachen dieser Ausnützungs-Störung aussagen können; vielleicht, daß wir daraus in Zukunft etwas über die Bedingungen des normalen Geschehens lernen.

Die Ursachen einer Störung der Wandlung chemischer in physikalische Energie wird man auf chemischem oder physikalischem Gebiet suchen können. Beide Fälle sind a priori denkbar. Wenn z. B. Nahrungsstoffe nach Aufnahme des O_2 nicht ganz zu Kohlensäure verbrannt würden, sondern auf einer Zwischenstufe zur völligen Oxydation stehen blieben, so würde dem verschwundenen O_2 eventuell das Freiwerden geringerer Mengen verwendbarer chemischer Energien entsprechen als in der Norm, wo die energieliefernden Stoffe ganz zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden[2]). Auf einer solchen Änderung chemischen Geschehens könnte die beschriebene Störung der O_2-Ausnützung beruhen. Gerade für das Absterben erscheint eine solche Erklärung nicht unmöglich, weil der eine von uns[3]) beim absterbenden Herzen in zunehmender Menge neben Spuren von Milchsäure recht beträchtliche Mengen von Ameisensäure und eines flüchtigen Aldehyds (Acetaldehyd?) hat nachweisen können. Aber es ist auch nicht undenkbar, daß die Störung auf der physikalischen Seite der Energiewandlung liegt. Dafür könnte das gleichzeitige Auftreten von Ödemen sprechen, die das Absterben regelmäßig begleiten. Dies Ödem macht sich nicht nur etwa an der Oberfläche des Herzens bemerkbar, sein Eintritt ist vielmehr deutlich daran zu erkennen, daß die Anfangsspannung in dem Ballon, der in der linken Herzhöhle liegt, über die in der Norm gewählte Höhe spontan anfängt zu steigen. Diese Erscheinung kann nur auf ein zunehmendes Ödem des Herz-

1) Jedenfalls so gut wie nicht im Verhältnis zur Gegenwirkung bei narkotischen Vergiftungen; man wird vermuten dürfen, daß die ersten Stadien des Absterbens noch in gewissem Maße günstig zu beeinflussen sind (vgl. den Einfluß auf manche normale Herzen S. 203 Anmerkung).

2) Rohde, Z. f. physiol. Chemie. Bd. 68. 1910. S. 228

3) Rohde in Gemeinschaft mit Dr. O. Steppuhn in noch unveröffentlichten Versuchen.

muskels selbst zurückgeführt werden, der den Ballon umgibt; die Höhe des so erreichbaren Druckes hängt von der Stärke der elektromagnetisch getriebenen Pumpe ab, die die Ernährungsflüssigkeit in die Koronararterien preßt; denn wenn die Pumpe sistiert wird, sinkt der Ödemdruck wieder ab.

Uns interessiert dies Auftreten von Ödemen aus zwei Gründen: 1. Weil es wie beim Absterben auch bei den schon besprochenen Vergiftungen auftritt (Chloralhydrat, Cyankali, Atropin), wenn auch oft in geringerem Grade und zum Teil wenigstens wieder verschwindet, wenn durch Adrenalin die Störung des Energiewechsels gehoben wird. Ob diese Wirkung des Adrenalins auf einer primären Permeabilitätsherabsetzung beruht, muß noch dahingestellt bleiben. 2. Weil man deswegen ernstlich die Frage aufwerfen kann, ob nicht diese Permeabilitätsstörung die Ursache der beobachteten Störung der O_2-Ausnützung ist. Man kann sich ja zweifellos vorstellen, daß die Inotagmen zwar untereinander in dieselbe elastische Spannung gerieten wie in der Norm, daß aber die Äußerung dieser Spannung als manometrisch meßbare Druckleistung durch die Schwellung erschwert ist und zwar um den beobachteten Prozentsatz der Störung[1]. Ein zwingender Beweis gegen eine solche Auffassung ließe sich schwer beibringen, vielleicht nur durch den Nachweis, daß die Störung auf chemischem Gebiet liegen muß.

Der oben mitgeteilte Zusammenhang zwischen dem Druck der künstlichen Durchströmung und dem Ödem könnte die Vermutung aufkommen lassen, daß das Ödem selbst nur durch die Methode der künstlichen Durchströmung verursacht sei und dadurch dann weiter auch die Störung der O_2-Ausnützung. Gegen eine solche Auffassung spricht aber, daß das Auftreten von Ödemen eine ganz allgemeine Erscheinung des Absterbens ist, und daß ein direkter prozentualer Zusammenhang zwischen der Stärke des Ödems und der der Störung in keiner Weise besteht, und endlich, daß auch am nicht durchbluteten Skelettmuskel[2]) des Frosches beim Absterben und bei der Ermüdung das anfängliche Verhältnis von Wärme zu Spannungs-

1) Es soll hier darauf hingewiesen werden, daß die Erhöhung des Anfangsdruckes allein nicht die Verschlechterung der O_2-Ausnützung bedingen kann, weil ja in einer breiten Zone der Anfangsspannung (bis 100 mm Hg etwa) Druckleistung und O_2-Verbrauch noch proportional verlaufen (Rohde, dieses Archiv. Bd. 68. S. 429. 1912).

2) Man hat ein gewisses Recht, zu vermuten, daß auch am Skelettmuskel durch Adrenalin eine Verbesserung des durch Ermüdung angewachsenen Quotienten $\frac{\text{Wärme}}{\text{Spannung}}$ herbeigeführt werden kann; hat doch Cannon kürzlich die interessante Beobachtung mitgeteilt, daß ein ermüdeter Muskel nach intravenöser Zufuhr von Adrenalin auf lange Zeit hinaus wieder kräftige Kontraktionen ausführt! (Americ. journ. of physiol. Bd. 29. Proceed. XXIV. 1912.)

leistung in dem Sinne verändert wird, daß relativ mehr Wärme gebildet wird als vorher, also eine unseren Beobachtungen wahrscheinlich analoge Erscheinung (Hill. journ. of physiol. 1910. Bd. 142. S. 1).

Wirkung von Veratrin und Muskarin.

Wiederum einen anderen Störungstypus stellen die Folgen der Vergiftung des Herzens mit Muskarin und Veratrin dar.

Veratrin: Seine Wirkung auf den Skelettmuskel hat von jeher die Aufmerksamkeit der Physiologen und Pharmakologen gefesselt; ein besonderes Interesse für unsere Fragestellung hat diese Substanz deswegen, weil sie die einzige ist, für die bisher eine Störung der Energiewandlung nachgewiesen ist. Fick und Böhm[1]) haben bekanntlich in thermodynamischen Versuchen gezeigt, daß ein Frosch-Muskel nach der Vergiftung unter gleichen mechanischen Bedingungen mehr Wärme bildet als der unvergiftete Muskel. Diese erste und bisher einzig gebliebene Beobachtung war es, die uns den Versuch lohnend erscheinen ließ, auch am Warmblüterherzen das Veratrin anzuwenden, wenn auch das Vergiftungsbild etwas anders ist als am Skelettmuskel[2]). Es tritt zunächst einmal nicht die charakteristische enorme Verlängerung des Kontraktionsverlaufes ein; die zu beobachtende Verlängerung der Systole und Diastole läßt sich unseres Erachtens vielmehr ungezwungen auf die Wirkung der stark verlangsamten Pulsfolge[3]) zurückführen. Aber diese Pulsfolge ist wahrscheinlich immer noch zu schnell, um die auch beim Froschherz so auffällige Dehnung des Kontraktionsverlaufes eintreten zu lassen; wissen wir doch, daß auch beim Skelettmuskel häufige Zuckungen die Kontraktionsstörung so gut wie beseitigen können. Die für uns wichtigste Frage, ob auch in diesem anscheinend wieder normalen Zustand der Skelettmuskel noch eine unverhältnismäßig hohe Wärmemenge produziert, ist bisher nicht untersucht worden.

Über die Wirkung des Veratrins nun auf die Energiewandlung des Warmblüterherzens gebe folgender Versuch Auskunft:

Tabelle VIII.

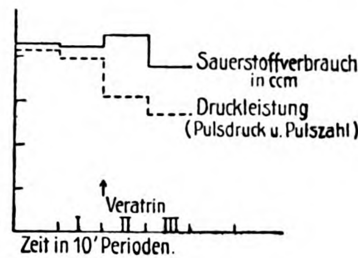
Wirkung des Veratrins auf O_2-Verbrauch und Druckleistung des Herzens bei isometrischen Kontraktionen.

Versuchs-Nummer	Beobachtungszeit	Sauerstoffverbrauch in ccm pro 10 M.	Pulszahl pro Minute	Pulsdruck mm Hg.	Sauerstoffverbrauch pro Puls und 1 mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
142	9,50—10,10	8,5	144	87,8	$670 \cdot 10^{-7}$	
	10,40—11,00	8,3	150	78,6	705 „	
	11,10—30	8,8	84	109,0	960 „	Veratrin. sulf. 0,5 mg=100
	11,50—12,00	7,5	90	90,5	920 „	

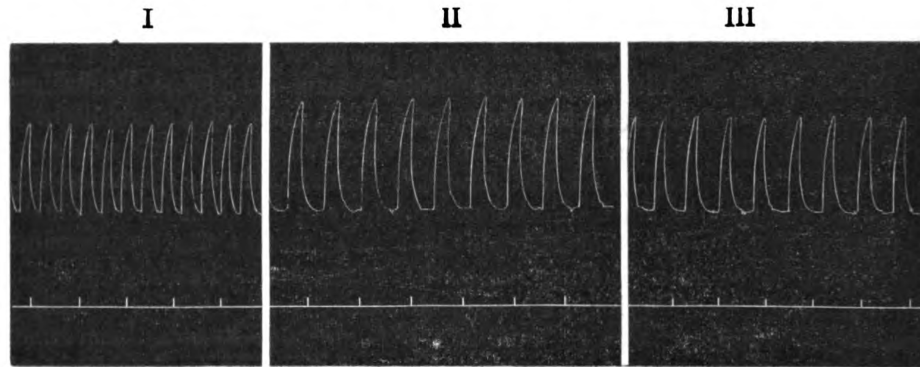
1) Fick und Böhm, Würzburger Arbeiten. 1872.

2) Vgl. dazu: Hedboom, Skandinav. Archiv für Phys. 1898, Bd. 8, S. 197.

3) Über die Wirkung der Pulszahl auf die Dauer der Herzkontraktion vergleiche: Hofmann, Pflügers Archiv. Bd. 84, S. 130. 1910.



Kurve 8a.
Kurve der Druckleistung und des O_2-Verbrauches isometrischer Kontraktionen. Wirkung des Veratrins. (Vers. 142, Tab. VIII).



Kurve 8b.
Beispiele von Druckkurven isometrischer Kontraktionen aus Vers. 142 (Kurve 8a), I normal, II frische Veratrinwirkung, III 20 Minuten später. Zeitschreibung in Sekunden.

Es trat eine starke Verlangsamung der Herzschläge, aber dabei eine beträchtliche Verstärkung des einzelnen Pulsdruckes ein; doch war diese nicht groß genug, um die Druckleistung pro Minute auf normaler Höhe zu halten; die Druckleistung nahm vielmehr um ca. 25 Proz. ab. Bemerkenswert ist nun, daß der O_2-Verbrauch zunächst etwas stieg, um dann langsam zu fallen; daraus resultierte nach der üblichen Berechnung eine bedeutend verschlechterte O_2-Ausnützung als in der Norm. Dieses Vergiftungsbild ist das erste, bei dem eine vollkommene Unabhängigkeit des O_2-Verbrauches und der Druckleistung hervortritt: weder der Grad noch die Richtung der Veränderung beider Zellfunktionen zeigen den normalen Parallelismus.

Leider verfügen wir nur über diesen einen gelungenen Versuch; in allen anderen trat so schnell Herzstillstand (mit Flimmern?) ein, daß eine Messung des O_2-Verbrauches unmöglich war. Doch glauben

wir nach unseren Erfahrungen mit anderen Vergiftungen auch nach diesem einen gelungenen Versuch zur Annahme berechtigt zu sein, daß Veratrin auch beim Herzmuskel eine schwere Störung der Energiewandlung hervorruft. Auch hier werden die geplanten thermoelektrischen Untersuchungen sicher leicht neues Material herbeibringen können.

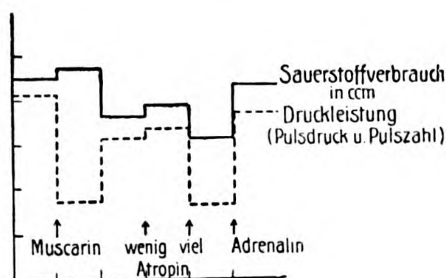
Ein in gewisser Hinsicht ähnliches Bild gibt die Muskarinvergiftung. Einige Beispiele seien in Tabelle IX wiedergegeben. Das Charakteristische scheint uns darin zu liegen, daß von den zunächst in Betracht kommenden Faktoren nur die Pulszahl verändert ist; ihre Verlangsamung ist sehr beträchtlich; dagegen weichen der Gesamtsauer-

Tabelle IX.

Wirkung des Muskarins auf Druckleistung und O_2-Verbrauch isometrischer Kontraktionen.

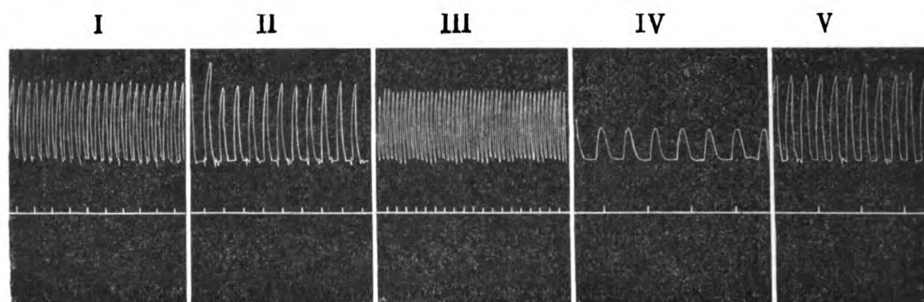
Versuchs-Nr.	Beobachtungszeit	O_2-Verbrauch in ccm pro 10 Minuten	Pulszahl pro Minute	Pulszahl mm Hg.	O_2-Verbrauch pro Puls und 1 mm Pulsdruck in ccm	Bemerkungen
168	11,35—45	6,2	129	80	$600 \cdot 10^{-7}$	
	10,49—11,00	5,3	78	68	999 „	Muskarin[1])
	11,00—10	3,9	72	55	985 „	
169	10,05—15	10,3	168	100	$610 \cdot 10^{-7}$	
	10,22—30	10,8	126	107	801 „	Muskarin[1])
	10,30—40	9,15	138	103	642 „	
	10,40—11,00	9,3	159	86	680 „	wenig Atropin, ca. 0,05 mg : 100 Ringer
10	10,50—11,00	4,5	141	87,5	$364 \cdot 10^{-7}$	
	11,03—10	4,7	61	81,5	945 „	Muskarin[1])
	11,10—20	3,65	110	85	390 „	
	11,33—40	3,9	131	77	386 „	wenig Atropin, ca. 0,05 mg : 100
	11,45—55	3,2	96	40	835 „	viel Atropin, ca. 0,8 mg : 100
	12,00—20	4,7	165	67,5	420 „	Adrenalin, ca. 0,06 mg : 100
166	10,25—45	7,1	156	79	$580 \cdot 10^{-7}$	
	10,49—11,01	7,2	135	93	573 „	Muskarin[1])
	11,01—10	7,45	138	96,5	560 „	
	11,20—30	7,3	150	91	535 „	wenig Atropin, ca. 0,05 mg : 100

[1]) Muskarin Grübler; über die Dosis können wir keine genaueren Angaben machen, da das Präparat zerflossen war.



Kurve 9a.

Kurven der Druckleistung und des O_2-Verbrauches isometrischer Kontraktionen. Wirkung des Muskarins und Atropins; Gegenwirkung des Adrenalins. Vers. 10, Tab. IX.



Kurve 9b.

Beispiele von Druckkurven isometrischer Kontraktionen aus Vers. 10 (Kurve 9a), I normal, II Muskarinwirkung, III wenig Atropin, IV lähmende Wirkung großer Dosen Atropin, V „therapeutische“ Gegenwirkung von Adrenalin. Die kleinen Schleuderungen an den Kurven rühren von den Erschütterungen der Pumpen des Apparates her. Das Kymographion ging nicht gleich schnell; Zeitschreibung in 1 Sekunde.

stoffverbrauch und der Druckwert des einzelnen Pulses nur wenig von den Werten der vorangehenden Normalperiode ab. Das ergibt natürlich eine außerordentlich schlechte Ausnützung der im O_2-Verbrauch sich aussprechenden freigewordenen chemischen Energien. Also auch hier ein prinzipiell anderes Bild als das einer Störung der Energiewandlung durch Narkotika, in dem alle Faktoren fast gleichmäßig beeinträchtigt werden.

Noch größer aber wird der Unterschied durch das Vorkommen spontaner Restitutionen der Störung, wie aus Versuch 169 u. 10 Tab. IX, S. 233 zu ersehen ist; bei narkotischen Vergiftungen haben wir stets nur eine Vertiefung der Störung beobachten können.

Es erinnert dies an die Beobachtungen von Straub[1]; will man sie in Analogie setzen, so müßte man annehmen, daß die Stoffwechselwirkungen früher restituiert werden als die hemmenden Wirkungen auf die Reizerzeugung, da sich wie in Versuch 10 die Stoffwechselstörungen früher wieder herstellen als die Pulszahl. Danach ist es verständlich, daß manchmal kleine Dosen Muskarin bei geringer Wirkung auf die Tätigkeit überhaupt keinen Einfluß auf die O_2-Ausnützung zeigten. Die Störung dürfte zu schnell vorübergegangen sein, vgl. Versuch 166 (Tab. IX).

Es läßt sich natürlich schwer sagen, worin sich diese Störung der Energiewandlnng ihren Ursachen nach von den narkotischen Vergiftungen eigentlich unterscheidet. Vielleicht könnte man durch vergleichende elektrokardiographische Messungen einen Unterschied aufdecken; hat doch Hofmann[2]) neuerdings mitgeteilt, daß beim muskarinvergifteten Froschherz manche elektrischen Reize zwar Ausschläge des Elektrokardiogramms, aber keine sichtbaren Muskelkontraktionen hervorriefen. Da könnte man auch für unser Präparat daran denken, daß zwar die Zahl der Reize und der chemischen Prozesse normal weitergegangen ist, daß zu sichtbaren Kontraktionen aber nur ein Teil der Oxydationsprozesse geführt hat. Dann ließe sich die oft normale Größe des O_2-Verbrauches und des Pulsdruckes leicht verstehen. Bei narkotischen Vergiftungen würde man sich umgekehrt eine gleichmäßige Verteilung der Störung auf alle Pulse zu denken haben.

Auf die Bedeutung dieser Beobachtungen der Muskarinwirkungen für eine Theorie der Stoffwechselwirkungen des Vagus einzugehen, verbietet sich, solange nicht der Streit über den Angriffspunkt des Muskarins einwandfrei entschieden ist.

Wir verfügen noch über Versuche mit NaCl, KCl und $CaCl_2$; ihre Resultate sollen aber gelegentlich für sich besprochen werden, wenn es möglich ist, über die Bedeutung der Bestandteile der Ringerschen Lösung für den Energiewechsel etwas Zusammenfassendes zu sagen.

Zusammenfassung.

Gaswechseluntersuchungen am isometrisch arbeitenden Herzen haben bei spontanen Tätigkeitsschwankungen in einer vorangehenden Arbeit eine annähernd einfache Proportionalität zwischen O_2-Verbrauch

1) Straub, Pflügers Archiv. Bd. 119. S. 127. 1907.

2) F. B. Hofmann, Berichte des naturw.-med. Vereins zu Innsbruck XXX. 1905/6, S. 142.

und Druckleistung erkennen lassen, so daß die O_2-Ausnützung für jedes Herz eine nur wenig schwankende Größe ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun der Einfluß pharmakologischer Agentien auf den Sauerstoffverbrauch untersucht und zu der toxisch gesteigerten oder herabgesetzten Tätigkeit des Herzens in Beziehung gesetzt. Es ergab sich:

1. Daß Adrenalin und Strophantin, indem sie die Tätigkeit steigern, parallel damit auch den O_2-Verbrauch erhöhen; an der O_2-Ausnützung wurde also durch diese Gifte nichts geändert.

2. Bei einer großen Anzahl von lähmenden Giften (Chloralhydrat, Atropin, Cyankali, Veratrin, Muskarin und auch dem natürlichen Absterben) fand sich dagegen kein Parallelismus mehr zwischen O_2-Verbrauch und Tätigkeit. Demnach gilt die an unvergifteten überlebenden Herzen gefundene Konstanz des Verhältnisses zwischen O_2-Verbrauch und Druckleistung nur für normale Bedingungen; die Vergiftungsversuche zeigen, daß die Verknüpfung der beiden Funktionen, Stoffwechsel und Tätigkeit, keine so feste ist, wie man aus den physiologischen Experimenten versucht wäre zu schließen.

Die weitere Analyse ergab, daß unter dem Einfluß lähmender Gifte die Tätigkeit des Herzens stets stärker sank als sein O_2-Verbrauch. Die Ausnützung chemischer Energie zu Druckleistung ist also verschlechtert; ein geringerer Prozentsatz als vorher wird in aktive Muskelspannung übergeführt.

Dem naheliegenden Einwande, daß die beobachteten Störungen der O_2-Ausnützung nur bedingt seien durch zu starke Herabsetzung der Oxydationsgröße oder der Pulszahl, konnten wir durch zwei Experimente begegnen: a) eine Herabsetzung des O_2-Verbrauches durch Verringerung der Durchströmung (d. h. Verringerung des O_2-Angebotes) hat keine Verschlechterung der O_2-Ausnützung zur Folge; b) eine Erhöhung der Pulszahl an chloralvergifteten Herzen ruft keine Verbesserung der O_2-Ausnützung hervor.

3. Die Störungen der Energiewandlung bei den einzelnen Vergiftungen verlaufen nach verschiedenem Typus. Es lassen sich zunächst vielleicht zwei Gruppen unterscheiden, die nach Ort und Art der Störung verschieden sind. In der ersten Gruppe (Chloralhydrat, Cyankali, Atropin, Muskarin, Veratrin, Absterben) wird man den Sitz der Störung in den eigentlichen zur Kontraktion führenden chemisch-physikalischen Zellprozessen zu suchen

haben, wobei es fraglich bleiben muß, ob die Störung mehr auf chemischem Gebiet liegt (pathologischer Abbau der Nahrungsstoffe zu Säure und Aldehyd statt in Kohlensäure und Wasser) oder mehr auf physikalischem (Permeabilitätsstörung). In der zweiten Gruppe (systolischer Stillstand nach Strophantin und Herzflimmern) dagegen scheint uns ein ganz anderer Störungsmechanismus vorzuliegen; beim systolischen Stillstand wie beim Herzflimmern ist die Druckleistung im Verhältnis zu dem fast maximalen O_2-Verbrauch als verschwindend klein zu bezeichnen. Hier erscheint es uns nicht unmöglich, daß zwar die eigentliche Umwandlung chemischer Energie in Spannung in normalen Proportionen verläuft, daß die Störungen der O_2-Ausnützung aber bedingt sind durch ein Versagen anderer Einrichtungen des Herzmuskelapparates: beim systolischen Stillstand die mangelnde diastolische Erschlaffung, beim Flimmern die mangelnde Koordination der Kontraktionen der einzelnen Muskelbündel.

In quantitativer Beziehung ergab sich weiterhin, daß die einzelnen Teile der energetischen Zellprozesse (Pulszahl, O_2-Verbrauch, O_2-Ausnützung) sehr verschieden von den Störungen ergriffen werden. Narkotische Zustände, wie wir zusammenfassend die Wirkung des Chloralhydrats, Cyankalis, Atropins und des Absterbens nennen wollen, haben ein Sinken aller Teile der Energiewandlung zur Folge: die Häufigkeit der Pulse, die Größe des O_2-Verbrauchs und der Druckleistung nehmen, wenn auch durchaus nicht parallel, ab. Im Gegensatz dazu konnte der O_2-Verbrauch unter Muskarin und Veratrin anfangs sogar etwas steigen, wie auch die Druckleistung des einzelnen Pulses; es sank jedoch die Pulszahl so stark, daß die Gesamtdruckleistung weit geringer war als dem O_2-Verbrauch entsprach. — Lauter Beweise, wie unabhängig die einzelnen Teile der energetischen Prozesse voneinander sind.

4. Solche Analysen von Störungen des Energiewechsels am Herzen erscheinen nicht nur von toxikologischem, sondern auch von physiologischem Interesse, weil die Störungen bei einem Teil der Vergiftungen ganz, bei anderen zum Teil durch Adrenalin prompt beseitigt werden. Denn daraus ist zu folgern, daß die gesamte Energiewandlung in nächster Beziehung zum sympathischen Nervensystem steht: nicht nur die Pulszahl (Reizerzeugung) steht unter dem Einfluß des Accelerans und kann durch das spezifische Reizmittel seiner Endapparate (Adrenalin) erhöht werden, sondern gleichzeitig damit auch der Gesamt-Energieumsatz (O_2-Verbrauch und Druckleistung) und die O_2-Ausnützung. Accelerans-

reizungen an überlebenden Herzen, an denen durch Atropinisierung gleichzeitige Vaguswirkung ausgeschaltet war, ergaben ein ähnliches Resultat wie Adrenalin. Wenn am unvergifteten Herzen eine Besserung der O_2-Ausnützung durch Adrenalin nicht zu beobachten war, so müssen wir schließen, daß beim Warmblüterherzen die O_2-Ausnützung unter den normalen Bedingungen des Versuches ein Maximum darstellt.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

XV.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik zu München
(Vorstand Prof. Dr. Fr. Müller).

Zur Frage des toxogenen Eiweißzerfalles.

Von

N. Krasnogorski aus St. Petersburg.

Die Steigerung der Stickstoffausscheidung bei infektiösem Fieber und experimentellen Infekten gehört zu den am längsten bekannten Tatsachen der Stoffwechselpathologie. Seit der Zeit von A. Vogel (1854) und L. Traube (1855), in welcher diese Steigerung bei infektiösen Prozessen des Menschen bewiesen und daraus ein vermehrter Eiweißzerfall bei Fieber geschlossen wurde, war das Studium des Stickstoffwechsels bei Fieber wiederholt Gegenstand experimenteller und klinischer Untersuchungen. B. Naunyn[1]) hat als erster den experimentellen Nachweis erbracht, daß durch Einspritzung septischer Stoffe ein bedeutend gesteigerter (toxogener) Eiweißzerfall eintritt, und er konnte ferner zeigen, daß diese Steigerung des Eiweißzerfalls nicht allein als Folge der febrilen Hyperthermie aufzufassen ist, da sie schon im praefebrilen Stadium nachweisbar ist. Im Jahre 1873 hat Senator[2]), der den Stoffwechsel bei fiebernden Tieren untersuchte, hervorgehoben, daß in der Mehrzahl der fieberhaften Krankheiten das Eiweiß in größerem Umfange umgesetzt wird als das stickstofffreie Körpermaterial. Diese Tatsache wurde später von verschiedenen anderen Autoren bestätigt. So hat May[3]) bewiesen, daß die Steigerung der Oxydation bei experimentellem Fieber fast ausschließlich durch den vergrößerten Eiweißabbau bedingt wird. Wichtig sind ferner die Versuche von R. Stähelin[4]) Dieser Forscher infizierte einen Hund, welcher sich im Stickstoffgleichgewicht befand, durch 1,5 ccm Hunde-

1) B. Naunyn, Berliner Klin. Wochenschrift 1866 und Reicherts u. Dubois-Reymonds Archiv 1870.

2) Senator, Beiträge zur Lehre von der Eigenwärme und dem Fieber. Virch. Arch. Bd. 45. S. 351. 1873.

3) R. May, Der Stoffwechsel im Fieber. Zeitschr. f. Biol. Bd. 30. S. 1. 1894.

4) R. Stähelin, Archiv f. Hygiene. Bd. L. S. 77. 1904.

blut, daß Surra-Trypanosomen enthielt. Während der Inkubation und Prodrome erhielt sich das Stickstoffgleichgewicht, jedoch von den ersten zwei Tagen des Fiebers an überschritt der Stickstoffverlust die Aufnahme. Eine besondere Steigerung des Stickstoffverlustes trat noch ein, als das Fieber in Continua überging.

Über den Zusammenhang des febrilen Prozesses mit der Stickstoffausscheidung bei Menschen liegen auch zahlreiche Beobachtungen vor. Schon nach den älteren Angaben von Jochmann und Traube, Moos, Redtenbacher, Uhle u. a. wird z. B. bei Malaria in einem Fiebertag mehr Harnstoff ausgeschieden, als während der fieberfreien Tage; weiter ist bei Typhus (Huppert, Brattler, Wingl, Wachsmuth, Warnecke u. a.), bei akutem Rheumatismus (Brattler, Huppert), bei den Exanthemen (Bartels, Brattler, Uhle), bei Sepsis (Müller) ein enger Zusammenhang zwischen dem Fieber und Stickstoffverlust im Harn nachgewiesen worden [1]). Obwohl die neueren Untersuchungen gezeigt haben (Kraus, Ringer und Senator), daß nicht immer ein Parallelismus zwischen der Stickstoffausscheidung und der Höhe des Fiebers besteht, so bleibt doch die Grundtatsache des bedeutenden Stickstoffverlustes im Fieber unerschüttert. So schreibt Kraus[2]): „Alle Mehrzersetzungen im Infekte treffen zweifellos ganz vorwiegend das Eiweiß.“

Daß der Eiweißumsatz bei Fieber besonders gesteigert wird wird in der letzten Zeit von manchen Forschern bezweifelt. So kommt Grafe[3]) auf Grund des Studiums über Stoffwechsel bei Typhus abdominalis und Tuberkulose zum Schluß, daß im Fieber die Eiweißverbrennung durchschnittlich im gleichen Maße wie der Gesamtumsatz steigt und die Umsetzung qualitativ die gleiche ist, wie in der Norm. Der Eiweißzerfall aber wird durch den Mangel des fiebernden Organismus an Kohlehydraten, die rasch verbraucht werden, erklärt. Wenn die Tatsache der Erhöhung des Eiweißumsatzes bei febrilen Prozessen besteht, so ist die Bedeutung der einzelnen Faktoren doch nicht genug aufgeklärt. Wahrscheinlich hat auch die Eigenwärme eine gewisse Bedeutung, da die Versuche mit der künstlichen Hyperthermie der Tiere und Menschen, sowie mit Fieber nach Wärmestich gezeigt haben, daß der Stickstoffumsatz auch bei nicht infektiöser Hyperthermie ansteigen kann. So erwärmte F. Voit[4]) einen hungernden

1) Zit. nach Kraus, Handbuch der Pathol. d. Stoffwechsels v. C. v. Noorden 1906. S. 596.

2) l. c. S. 904.

3) Grafe, Arch. f. klin. Med. Bd. 101. 1911.

4) F. Voit, Sitzungsber. Gesellschaft Morph. Physiol. München. 1895. H. 2.

Hund während 12 Stunden bis 40—41 Grad Celsius und erhielt dabei eine Stickstoffausscheidung, welche die normale um 37 Proz. überschritt. Dasselbe hat auch Richter[5]) beobachtet. Die Versuche mit Hyperthermie nach Einstich in das Corpus striatum (Aronson, Sachs, Rolly, Girard[2]) zeigten, daß dabei erhöhte Stickstoffausscheidung als eine konstante Erscheinung auftritt.

Bei der künstlichen Hyperthermie an Menschen, welche sich im Stickstoffgleichgewicht befanden, hat Schleich[3]) wie schon früher Naunyn (l. c.) beim Hunde eine Steigerung des Stickstoffumsatzes festgestellt. Weiter ist durch Untersuchung von Linser und Schmid[4]) gezeigt worden, daß die Erhöhung der Eigenwärme durch äußere Wärmezufuhr nur dann von einem Eiweißzerfall begleitet wird, wenn die Körpertemperatur 39 Grad Celsius überschreitet. Deswegen glauben die Forscher, daß bei fieberhaften Krankheiten, bei welchen die Körpertemperatur nicht diese Höhe erreicht, der regelmäßige Eiweißzerfall ausschließlich Folge der Infektionen ist.

Die Ansichten über die Bedeutung der Infektion, als eines speziellen Faktors in der Steigerung des febrilen Eiweißabbaues gehen weit auseinander. Gegen die Annahme, daß die fieberhafte Steigung des Eiweißzerfalles durch toxische Stoffe bedingt ist, spricht sich May[5]) aus. Es gelang diesem Forscher, an Kaninchen, die mit Schweinerotlaufkultur injiziert wurden, zu beobachten, daß die Kohlehydratzufuhr den fieberhaften Eiweißumsatz stark vermindert, und daß das Leberglykogen schneller als in der Norm verschwindet; er schließt daraus, daß die Kohlehydrate im fieberhaften Organismus rasch verbrennen und der Eiweißzerfall durch den erhöhten Bedarf an Kohlehydraten bedingt wird. „Würden die Zellen durch die Infektionserreger oder durch Stoffwechselprodukte direkt geschädigt, so wäre die Kompensation des erhöhten Eiweißumsatzes durch die Substituierung von Kohlehydraten schlechterdings undenkbar." Außerdem gefang es den amerikanischen Forschern Schaffer[6]), Schaffer und Colemann[7]) durch kohlehydratreiche Kost die Typhuskranken

---

1) Richter, Virch. Arch. Bd. 123. 1891.

2) Zit. nach Kraus, Handb. d. Pathol. d. Stoffw. v. C. v. Noorden. S. 600.

3) Schleich, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. 1875. Bd. IV. S. 90.

4) Linser und Schmid, Deutsches Arch. f. klin. Medizin. Bd. LXXIX. S. 514. 1904.

5) May, l. c.

6) Schaffer, Journ. of the American Medical Association. 1908. Bd. LI. S. 974.

7) P. Schaffer und W. Colemann, The Arch. of intern. Medic. Dez. Vol. IV. 1909. S. 538.

während des ganzen Krankheitsverlaufes vollständig oder annähernd im Stickstoffgleichgewicht zu erhalten.

Eine Reihe anderer hervorragender Kliniker und Pathologen (C. v. Noorden, Fr. Müller, Senator, Klemperer) sind aber mit dieser Anschauung nicht vollständig einverstanden. So schreibt Fr. Müller[1]: „Bei fiebernden Menschen ist die Steigerung des Eiweißumsatzes oft so bedeutend, daß sie sich durch Verarmung an Kohlehydraten kaum erklären läßt.“ In dem Werk „Ernährung und Stoffwechsel“ von G. Lusk[2]) lesen wir „jedes infektiöse Fieber geht mit einem toxischen Eiweißzerfall einher“.

Als ein wichtiges Moment des erhöhten Eiweißumsatzes bei Fieber müssen auch die, sich bei der Immunisation entwickelnden, Vorgänge herangezogen werden. In dieser Beziehung sind von besonderer Wichtigkeit die Versuche von Friedemann und Isaak[3]) (unter Leitung von Kraus), die gezeigt haben, daß bei einem immunisierten Tier durch parenterale Einverleibung von Eiweiß eine außerordentliche Stickstoffausscheidung eintritt, was bei nicht vorbehandelten Tieren nicht der Fall ist. Als Beweis, daß die Mehrausscheidung des Stickstoffs mit dem Immunisationsprozeß in engem Zusammenhang steht, dient die Tatsache, daß gerade in der Periode des Eintretens von Stickstoffverlust die spezifischen Präzipitine nachgewiesen werden konnten.

Es weichen also die Angaben über den toxogenen Eiweißzerfall bei febrilem Zustand auseinander, und wir werden nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß mehrere Faktoren daran beteiligt sind. Um die gegenwärtig viel umstrittene Frage zu bearbeiten, ob auch ein toxisches Moment für die febrile Steigerung des Eiweißumsatzes in Betracht kommt, habe ich auf Veranlassung von Herrn Prof. Fr. Müller unternommen, den Stickstoffumsatz bei Tieren nach Einspritzung toxischer Substanzen zu untersuchen.

Das Fieber bei den Tieren ist von Forschern auf verschiedenem Wege erzeugt worden; sie haben entweder toxische Stoffe wie Eiter, Heujauche, Salze u. a., oder Kulturen verschiedener Bakterien injiziert. In unseren ersten Versuchen habe ich das Fieber durch Injektion von Diphtherie-Toxin herbeigeführt. Der Versuch mit Diphtherie-Toxin schien mir interessant zu sein, weil wir dabei imstande sind, zu beobachten, ob der biologische Reaktionsprozeß, den

1) Fr. Müller, Handbuch der Ernährungstherapie von E. v. Leyden. S. 218.

2) G. Lusk, Ernährung und Stoffwechsel. Wiesbaden 1910.

3) A. Friedemann und D. Isaak, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie. Bd. I. 513. 1905.

das Toxin im Organismus hervorruft und der mit Formierung von Immunkörpern und Fixierung des Giftes verbunden ist, als toxogener Eiweißzerfall nachgewiesen werden kann.

Unsere Versuche wurden an Kaninchen angestellt, welche auf einen gleichmäßigen täglichen Stickstoffverlust gebracht worden waren. Das wurde ziemlich rasch auf die Weise erreicht, daß wir zwei bis drei Tage lang das Tier hungern ließen, dann im Laufe von sieben bis neun Tagen täglich eine abgewogene Menge (100—200 g) gelbe Rüben verabreichten. Nach zwei bis drei Tagen war in der Regel die Stickstoffausscheidung schon gleichmäßig. Einige Kaninchen erhielten während der Vorperiode und Toxikose nur gelbe Rüben (0,1 bis 0,3 g Stickstoff pro Tag), andere außerdem 20 bis 50 g Rohrzucker; eine dritte Serie erhielt Rohrzucker nur während der Toxikose.

Der Stoffwechselversuch begann einige Tage vor der Injektion des Toxins. Diese Vorperiode umfaßte gewöhnlich drei bis fünf Tage. Der Stickstoff wurde in Nahrung, Kot und Harn bestimmt. Nachdem wir uns überzeugt hatten, daß die Stickstoffausscheidung gleichmäßig war, injizierten wir das Gift und hatten in einigen Versuchen die Reaktion ohne Zufuhr von Kohlehydraten beobachtet, im anderen versuchten wir aber den Stickstoffumsatz durch reichliche Verabreichung von Kohlehydraten herabzusetzen. Wir haben es für zweckmäßig gefunden, den Stickstoffwechsel nach Injektion möglichst lange zu verfolgen, weil es von Interesse war, wie und in welchem Grade sich der Eiweißstoffwechsel der geschädigten Zellen änderte und wie rasch sich die normalen Verhältnisse wieder herstellten. Die Injektion des Toxins ist intravenös oder subkutan ausgeführt worden.

I. Versuche mit Diphtherietoxin.

Versuch I (ohne Kohlehydrate).

Kaninchen 2125 g. Nach einem Hungertag bekam es während zwölf Tagen je 100 g gelbe Rüben. Die Vorperiode dauerte drei Tage. Die Stickstoffausscheidung war regelmäßig. Sodann wurden 0,002 ccm Diphtherietoxin subkutan injiziert. Kohlehydrate sind diesem Tier nicht gegeben worden.

Dauer der Vorperiode 3 Tage.
Dauer des Toxikoseversuchs 4 Tage.
Während der Vorperiode aufgenommen 300 g gelbe Rüben
„ „ „ ausgeschieden 0,8 g Kot
„ „ Toxikose aufgenommen 285 g gelbe Rüben
„ „ „ ausgeschieden 10,3 g Kot.

Die Resultate dieses Versuchs s. in Tabelle I und II.

Tabelle I.

	Tag	Körpergewicht	Nahrung	Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	2125	100 g gelbe Rübe	38,4	2,1286	
	2		100 g gelbe Rübe	38,2	2,0364	
	3		100 g gelbe Rübe	38,2	2,3133	
Toxikoseversuch	4	2005	100 g gelbe Rübe	38,4	2,9753	Injektion 0,002 ccm Diphtherietoxin
	5		100 g gelbe Rübe	38,6	2,4259	
	6	1700	85 g gelbe Rübe	37,9	3,8732	
	7		0 g gelbe Rübe	37,2	0,5117	†

Tabelle II.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr						N-Bilanz			
				Harn		Kot		Gesamtausfuhr					
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	3	0,4950	0,1650	6,4783	2,1594	0,0138	0,0046	6,4921	2,1640	—5,9971	—1,9990	—0,3660	15,5
Toxikoseversuch	4	0,4703	0,1176	9,7861	2,4465	0.1442	0,0361	9,9303	2,4826	—9,4600	—2,3650		

Versuch II (mit Kohlehydraten).

Kaninchen 2800 g. Nach drei Hungertagen bekam es während 8 Tagen je 200 g gelbe Rüben. In den letzten 5 Tagen ist die Stickstoffausscheidung regelmäßig geworden und am 6. Tage wurden 0,0025 ccm Diphtherietoxin injiziert. Die Kohlehydrate (50 g Rohrzucker) aber wurden nur am 2. Tag nach der Injektion gegeben.

Dauer der Vorperiode 5 Tage.

Dauer des Toxikoseversuchs 5 Tage.

Während der	Vorperiode	aufgenommen	1000	g	gelbe Rüben
„ „	„	ausgeschieden	7	g	Kot
„ „	Toxikose	aufgenommen	1000	g	gelbe Rüben
„ „	„	„	200	g	Rohrzucker
„ „	„	ausgeschieden	22	g	Kot.

Die Resultate s. Tabelle III und IV.

Versuch III (mit Kohlehydraten).

Kaninchen 1950 g. Nach zwei Hungertagen bekam das Tier während 10 Tagen je 200 g gelbe Rüben pro Tag. Als die Stickstoffausscheidung regelmäßig wurde, wurden dem Tier 0,003 ccm Diphtherietoxin subkutan injiziert und an demselben Tag 50 g Rohrzucker gegeben.

Dauer der Vorperiode 5 Tage.

Dauer des Toxikoseversuchs 5 Tage.

Während der	Vorperiode	aufgenommen	1000	g	gelbe Rüben
„ „	„	ausgeschieden	3,7	g	Kot
„ „	Toxikose	aufgenommen	625	g	gelbe Rüben
„ „	„	„	250	g	Rohrzucker
„ „	„	„	24,3	g	Kot.

Die Versuchsergebnisse s. Tabelle V und VI.

Wir gehen zur Besprechung der Resultate der Versuche mit der Injektion von Diphtherietoxin über. Im Versuch I, in welchem das Tier während der Toxikose keine Kohlehydrate erhielt und dessen Körpertemperatur sich nicht nur steigerte, sondern sogar am 3. und 4. Tage sank, sehen wir eine bedeutende Vermehrung der Stickstoffausscheidung. Vor der Injektion des Toxins verlor das Tier täglich im Harn 2,1 bis 2,3 g Stickstoff; nach der Injektion aber am 1. Tag 3 g, am 2. 2,4 g und am 3. bei Verweigerung der Nahrungsaufnahme und Senkung der Körpertemperatur (auf 37,9) 3,9 g Stickstoff. Am 4. Tage sind die Erscheinungen der Agonie eingetreten und am

Tabelle III.

	Tag	Körpergewicht	Nahrung	Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	2800	200 g gelbe Rübe	38,4	1,4616	
	2		200 g gelbe Rübe	38,0	1,3664	
	3		200 g gelbe Rübe	37,8	1,4739	
	4		200 g gelbe Rübe	38,2	1,3322	
	5		200 g gelbe Rübe	38,2	1,6145	
Toxikoseversuch	6	2550	200 g gelbe Rübe	38,1	3,8934	Injekt. 0,0025 ccm Diphtherietoxin intrav.
	7		200 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	39,2	0,8095	
	8		200 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	39,8	1,4230	
	9		200 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	38,4	1,1287	
	10	2050	200 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	38,5	0,8203	

Tabelle IV.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr						N-Bilanz			
				Harn		Kot		Gesamtausfuhr					
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	5	1,6500	0,3300	7,2486	1,4497	0,2026	0,0405	7,4512	1,4902	—5,8012	—1,1602	—0,2981	20,0
Versuchsdauer	5	1,6500	0,3300	8,0749	1,6150	0,8665	0,1733	8,9414	1,7883	—7,2914	—1,4583		

Tabelle V.

	Tag	Körpergewicht	Nahrung	Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	1950	200 g gelbe Rübe	38,1	0,6160	
	2		200 g gelbe Rübe	38,3	0,5040	
	3		200 g gelbe Rübe	38,0	0,7280	
	4		200 g gelbe Rübe	38,4	0,6104	
	5		200 g gelbe Rübe	38,3	0,6467	
Toxikoseversuch	6	1860	200 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	38,2	0,5426	Injekt. 0,003 ccm Diphtherietoxin subkut.
	7		0 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	39,8	0,4435	
	8		25 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	39,1	0,3528	
	9	1525	200 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	38,9	0,2632	
	10		200 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	39,4	0,1617	

Tabelle VI.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr						N-Bilanz			
				Harn		Kot		Gesamtausfuhr					
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorversuch	5	1,6500	0,3300	2,9051	0,5810	0,0810	0,0162	2,9861	0,5972	−1,3361	−0,2672	−0,0044	16,2
Toxikoseversuch	5	1,0313	0,2063	1,7638	0,3528	0,6257	0,1251	2,3895	0,4779	−1,3582	−0,3582		

5. Tag war das Tier tot. Während der letzten 24 Stunden war die Stickstoffmenge im Harn bis auf 0,5 g vermindert. Diese Verminderung des Stickstoffs im Harn während der Agonie hat auch May in der oben zitierten Arbeit beobachtet. Durchschnittlich verlor das Tier während der Vorperiode 2,0 g Stickstoff pro Tag, während der Toxikose 2,4 g Stickstoff. Da sich in diesem Versuche die Körpertemperatur fast nicht steigerte, sondern in der Periode der maximalen Stickstoffverluste sogar sank, resp. die Hyperthermie, als Faktor des Mehrumsatzes fehlte, ist es klar, daß dieser Verlust von Stickstoff nur auf die toxogene Einschmelzung des Körpereiweißes zurückgeführt werden kann. Dieselbe Tatsache haben wir auch am 1. Tag der Toxikose im Versuch II beobachtet.

In den folgenden zwei Versuchen prüften wir die Wirkung der Kohlehydrate auf den Stickstoffumsatz der Toxikosen. In Versuch II hat das Tier, welches bei kohlehydratfreier Nahrung regelmäßig 1,3 bis 1,6 g Stickstoff pro Tag verlor, am 1. Tag nach der Injektion mit Steigerung des Stickstoffverlustes bis auf 3,9 g, bei normaler Körpertemperatur, reagiert. Am 2. Tag hat sich die Körpertemperatur erhöht und außer den 200 g gelben Rüben wurden noch mit der Sonde in den Magen 50 g Rohrzucker eingeführt. Der Stickstoff im Harn hat sich daraufhin sofort vermindert und in den letzten 4 Tagen d. h. bei der kohlehydratreichen Nahrung, war er sogar im Durchschnitt kleiner als in der Vorperiode. Im Versuche III wurden die Kohlehydrate 15 Minuten vor der Injektion gegeben. Auf diesem Wege gelang es uns, die Stickstoffbilanz nur auf derselben Höhe zu erhalten wie in der Norm. Der Stickstoffumsatz sank bei Kohlehydratzulage also in diesem Falle nicht so wie das bei normalem Tier der Fall gewesen wäre, nämlich unter die in der Vorperiode ausgeschiedene Menge. Während das Tier in der Vorperiode (ohne Kohlehydrate) täglich 0,2672 g Stickstoff verloren hat, schied es nach der Injektion (mit Kohlehydrate) 0,2716 g aus.

Unsere Versuche zeigen also, daß der Organismus auf das Diphtherietoxin mit Steigerung des Eiweißzerfalles reagiert. Bei Diphtherietoxin ist aber der Zerfall nicht bedeutend und, wie die Versuche II und III zeigen, kann er durch Kohlehydratzulage maskiert werden. Bei der Steigerung des Eiweißumsatzes unter der Einwirkung des Diphtherietoxins nehmen zweifellos zwei Faktoren teil: einerseits verliert die Zelle bei der Formierung von Immunkörpern für das Leben wertvolle Eiweißgruppen (spezifischer Zerfall); andererseits tritt als Folge dieser vermehrten Tätigkeit der Fälle eine Verstärkung des Assimiliationsprozesses ein, welcher einen gesteigerten Bedarf zur Folge

haben muß. Dadurch kommt ein andererer Eiweißzerfall, nicht spezifischer Natur, zustande, der, wie es die Versuche II und III zeigen, durch Kohlehydratzulage bedeutend beschränkt werden kann. Es ist klar, daß diese Steigerung der Assimilationstätigkeit, welche den spezifischen Eiweißzerfall zu maskieren imstande ist, nur bei einer gewissen funktionellen Intaktheit der Zelle eintreten kann.

Nach den Versuchen mit Diphtherietoxin versuchten wir das Fieber durch andere toxische Stoffe zu erzeugen und haben in den nächsten Versuchen 10 proz. Heuinfus subkutan injiziert.

II. Versuche mit Heuinfus.

Das Heuinfus ist auf die Weise vorbereitet worden, daß das blumenreiche Heu fein zerschnitten, in einem Mörser mit Sand sorgfältig zermahlen, mit einem 10fachen Quantum von physiologischer Kochsalzlösung begossen und 24 Stunden lang bei 40 Grad C. digeriert wurde. Die zentrifugierte klare Flüssigkeit diente zur Injektion.

Versuch IV (mit Kohlehydraten).

Kaninchen 2290 g. Nach 2 Hungertagen bekam es während 10 Tagen je 150 g gelbe Rüben + 20 g Rohrzucker. In den letzten 4 Tagen vor der Injektion ist der Stickstoffwechsel untersucht worden. Die Stickstoffausscheidung im Harn war ganz regelmäßig, sodann wurden 5 ccm 10 proz. Heuinfus injiziert. Am 2. und 3. Tage wurden 50 g Rohrzucker eingeführt. Seit dem 4. Tage bekam das Tier je 20 g Rohrzucker.

Dauer der Vorperiode 4 Tage,

Dauer des Toxikoseversuchs 11 Tage.

Während der	Vorperiode	aufgenommen	600	g	gelbe Rüben
„ „	„	„	80	g	Rohrzucker
„ „	„	ausgeschieden	2,7	g	Kot
„ „	Toxikose	aufgenommen	1500	g	gelbe Rüben
„ „	„	„	280	g	Rohrzucker
„ „	„	ausgeschieden	16,4	g	Kot.

Die Resultate dieses s. Tabelle VII und VIII.

Versuch V (mit Kohlehydraten).

Kaninchen 2310 g. Nach 2 Hungertagen bekam es während 9 Tagen 150 g gelbe Rüben + 20 g Rohrzucker. Vier Tage lang vor der Injektion ist der Stoffwechselversuch angestellt. Die Stickstoffausscheidung im Harn war regelmäßig. Sodann wurden 5 ccm Heu-

Tabelle VII.

	Tag	Körpergewicht	Nahrung	Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	2290	150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,0	0,4830	
	2		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	37,9	0,5603	
	3		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,2	0,4547	
	4		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,6	0,5712	
Toxikoseversuch	5	2240	150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	39,4	0,4410	Injekt. 5 ccm 10% Heuinfus subkut. = 0,002 g N.
	6		0 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	39,3	0,2639	
	7		130 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	38,6	0,4120	
	8		170 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,8	0,0990	
	9		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,5	0,9720	
	10		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,6	0,7154	
	11		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,5	0,6429	
	12		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,3	0,8988	
	13		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,4	0,7854	
	14	1835	150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,0	0,4410	
	15		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,5	0,4954	

Tabelle VIII.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr						N-Bilanz			
				Harn		Kot		Gesamtausfuhr					
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	4	0,9900	0,2475	2,0692	0,5173	0,0392	0,0098	2,1084	0,5271	—1,1184	—0,2796	—0,1395	33,2
Toxikoseversuch	11	2,4750	0,2250	6,8668	0,6242	0,2184	0,0190	7,0852	0,6441	—4,6102	—0,4191		

infus intravenös injiziert. Den 2. und 3. Tag hat das Tier gar nichts gefressen, deswegen wurden durch eine Sonde täglich je 50 g Rohrzucker eingeführt. Am 4. Tage hat das Tier wieder die Nahrung wie in der Vorperiode aufgenommen.

Dauer der Vorperiode 4 Tage,

Dauer des Toxikoseversuchs 11 Tage.

Während	der	Vorperiode	aufgenommen	600	g gelbe Rüben
"	"	"	"	80	g Rohrzucker
"	"	"	ausgeschieden	3,5	g Kot
"	"	"	aufgenommen	1350	g gelbe Rüben
"	"	"	"	280	g Rohrzucker
"	"	"	ausgeschieden	29,5	g Kot.

Die Resultate des Versuchs s. Tabelle IX und X.

Bei Betrachtung der Resultate der beiden angeführten Versuche sehen wir, daß die subkutane Injektion eines 10 proz. Heuinfuses bei den Kaninchen, die in eine gleichmäßige Stickstoffausscheidung gebracht worden waren, eine bedeutende Erhöhung der Körpertemperatur bis 40 Grad C. und einen starken Eiweißzerfall hervorgerufen hat. Im Versuche IV ist bei einem großen 2290 g wiegenden Kaninchen durch Verabreichung von je 20 g Rohrzucker und 150 g gelber Rüben während einiger Tage eine gleichmäßige Stickstoffausscheidung von durchschnittlich 0,5173 g pro Tag erzeugt worden. Sodann wurden 5 ccm eines 10 proz. Heuinfuses injiziert. Am 2. Tag fieberte das Tier, war matt und appetitlos; es wurden ihm 50 g Rohrzucker eingeführt. Am 3. Tag hat sich der allgemeine Zustand gebessert; es wurden nochmals 50 g Rohrzucker gegeben. Am 2. Tag setzte sich die Menge des Stickstoffes im Harn von 0,44 bis auf 0,26 herab, erhöhte sich aber am nächsten Tag, trotz der eingeführten 50 g Kohlehydrate, bis auf 0,46, am 4. Tag bis auf 1,1 g. Während der nächsten 5 Tage blieb die Stickstoffausscheidung bei normaler Körpertemperatur erhöht, und nur am 10. Tag sind dieselben Zahlen wie in der Vorperiode erhalten worden. Im Durchschnitt schied das Tier während der Toxikose im Harn trotz der reichlichen Kohlehydratzufuhr täglich 0,6243 g Stickstoff aus, d. h. 0,1070 g mehr als in der Vorperiode. Was die Stickstoffbilanz betrifft, so hat das Tier vor der Injektion 0,2796 g Stickstoff pro Tag, nach der Injektion 0,4191 g verloren. Auf diese Weise ist es uns nicht gelungen, in diesem Versuche den toxogenen Stickstoffumsatz durch eine Darreichung von Kohlehydraten zu vermindern.

Tabelle IX.

	Tag	Körpergewicht	Nahrung	Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	2310	150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,6	0,9408	
	2		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,2	0,6317	
	3		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,8	0,6580	
	4		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,6	0,0216	
Toxikoseversuch	5	2250	150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	39,3	0,7700	Injekt. 5 ccm 10% Heuinfus intrav.
	6		0 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	40,4	0,7333	
	7		0 g gelbe Rübe + 50 g Zucker	38,8	0,8428	
	8		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,6	1,0999	
	9		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,9	0,7280	
	10		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,6	0,9512	
	11		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	39,2	0,8224	
	12		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,3	0,8425	
	13		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,4	1,0248	
	14		150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,3	0,9227	
	15	4 170	150 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,2	0,7692	

Tabelle X.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr Harn		N-Ausfuhr Kot		N-Ausfuhr Gesamtausfuhr		N-Bilanz			
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	4	0,9900	0,2475	2,8521	0 7130	0,1136	0,0284	2,9657	0,7414	—1,9757	—0,4939	—0,2388	32,6
Toxikoseversuch	11	2,2275	0,2025	9,5068	0,8642	0,7808	0,0710	10,2876	0,9352	—8,0601	—0,7327		

Ganz dieselben Resultate haben wir im Versuche V erhalten. Hier ist auch, trotzdem das Tier nach der Injektion je 50 g Zucker täglich erhielt, und während des 2. und 3. Tages keine stickstoffhaltige Nahrung gefressen hat, der Stickstoff im Harn nicht vermindert, sondern sogar am 2. Tag von 0,62 bis auf 0,79, am 3. Tag bis auf 0,8 und am 5. Tag bis auf 1,1 g erhöht worden. Durchschnittlich war die Stickstoffbilanz in der Vorperiode 0,4939 g, während der Toxikose 0,7327 g pro Tag.

In den Versuchen mit Injektion von Heuinfus gelang es uns also einen bedeutenden toxogenen Eiweißzerfall zu beobachten, der durch die Kohlehydrate nicht ausgeglichen werden konnte. Außerdem ist der epikritische Charakter der Stickstoffausscheidung im Harn bemerkenswert. Die maximale Stickstoffausscheidung findet in den beiden Versuchen am 4. Tag statt, als die Kaninchen schon die normale Körpertemperatur wieder hatten und klinisch gesund waren. Ähnliche epikritische Stickstoffausscheidungen sind auch von anderen Forschern beobachtet worden. Schultzen, Pribram und Robitzeck hatten die epikritische Stickstoffausscheidung bei Febris reccurens, Naunyn bei Typhus exanthematicus, v. Noorden bei Tuberkulinfieber beobachtet[1]).

Da es sich durch die Versuche mit Diphtherietoxin und Heuinfus herausgestellt hat, daß verschiedene Toxine verschiedenen Eiweißzerfall hervorrufen, so haben wir noch ein anderes Toxin geprüft und in den nächsten vier Versuchen ein Extrakt aus Pollen injiziert.

III. Versuche mit Pollenextrakt.

In den Versuchen VI und VIII wurde die Wirkung des Pollenextraktes ohne Kohlehydrate studiert, in den Versuchen VII und IX erhielten die Tiere außer der Rübe noch 20 g Rohrzucker pro Tag.

Der Pollenextrakt wurde auf folgende Weise hergestellt: Die Roggenpollen wurden mit dem 10fachen Quantum einer 2,5 proz. NaCl-Lösung (steril) im Porzellanmörser unter Zusatz von wenig geglühtem Sand verrieben, sodann 6 Stunden bei 45 Grad C. digeriert und scharf zentrifugiert. Dann wurde die klare Flüssigkeit abgegossen, das Sediment zweimal mit wenig destilliertem Wasser eingeknetet, von neuem zentrifugiert und die beiden Auszüge, die durch weitere Zugabe von destilliertem Wasser auf einen NaCl-Gehalt von ca. 1 Proz. gebracht wurden, vereinigt. Diese Lösung diente zur Injektion.

---

1) Nach Kraus l. c. S. 598.

Versuch VI (ohne Kohlehydrate).

Kaninchen 1775 g. Nach 2 Hungertagen sind je 100 g gelbe Rüben gegeben worden. Am 3. Tage dieser Ernährung wurde ein Stoffwechselversuch angestellt, der 4 Tage lang dauerte. Da die Stickstoffausscheidung gleichmäßig war, wurde 1 ccm Pollenextrakt injiziert. Am 2. Tag hat das Kaninchen nur 20 g, am 3. Tag 35 g, am 4. nichts gefressen. Am 5. Tag war es tot.

Dauer der Vorperiode 4 Tage,
Dauer des Toxikoseversuchs 4 Tage.

Während der	Vorperiode	aufgenommen	400	g	gelbe Rüben
„ „	„	ausgeschieden	0,7	g	Kot
„ „	Toxikose	aufgenommen	155	g	gelbe Rüben
„ „	„	ausgeschieden	19,5	g	Kot.

Die Resultate s. Tabelle XI und XII.

Versuch VII (mit Kohlehydraten).

Kaninchen 1625 g. Nach einem Hungertag bekam es während 9 Tagen je 100 g gelbe Rüben. Fünf Tage vor der Injektion wurde der Stoffwechselversuch angestellt. Die Stickstoffausscheidung war ungefähr gleichmäßig. Es wurde 1 ccm Pollenextrakt injiziert und vom 1. Tag der Toxikose an wurden je 30 g Rohrzucker eingeführt. Während des 2. Tages hat das Tier keine gelben Rüben gefressen, am 3. Tag nur 30 g, am 4. Tag 70 g, am 5. wieder 100 g.

Dauer der Vorperiode 5 Tage,
Dauer des Toxikoseversuchs 7 Tage.

Während der	Vorperiode	aufgenommen	500	g	gelbe Rüben
„ „	„	ausgeschieden	2,5	g	Kot
„ „	Toxikose	aufgenommen	500	g	gelbe Rüben
„ „	„	„	210	g	Rohrzucker
„ „	„	ausgeschieden	30	g	Kot.

Die Resultate s. Tabelle XIII und XIV.

Versuch VIII (ohne Kohlehydrate).

Kaninchen 2510 g. Nach 2 Hungertagen bekam es während 5 Tagen je 100 g gelbe Rüben; in den letzten 3 Tagen wurde der Stoffwechselversuch angestellt. Darnach wurden 2 ccm Pollenextrakt injiziert. Während der ganzen Dauer des Versuchs hat das Tier je 100 g gelbe Rüben täglich erhalten.

Dauer der Vorperiode 3 Tage,
Dauer des Toxikoseversuchs 4 Tage.

Tabelle XI.

	Tag	Körper-gewicht	Nahrung	Körper-tempe-ratur	N-Aus-scheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	1775	100 g gelbe Rübe	38,3	0,6429	
	2		100 g gelbe Rübe	38,4	0,4900	
	3		100 g gelbe Rübe	38,0	0,4498	
	4		100 g gelbe Rübe	38,3	0,4141	
Toxikoseversuch	5	1700	100 g gelbe Rübe	39,0	0,3108	Injektion 1,0 ccm Pollenextrakt subkutan
	6		20 g gelbe Rübe	40,2	0,4641	
	7		35 g gelbe Rübe	39,8	0,8092	
	8	1515	0 g gelbe Rübe	37,5	0,1428	†

Tabelle XII.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr						N-Bilanz			
				Harn		Kot		Gesamtausfuhr					
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	4	0,6600	0,1650	1,9968	0,4992	0,0209	0,0052	2,0117	0,5044	—1,3577	—0,3394	—0,1180	25,8
Toxikoseversuch	4	0,2558	0,0639	1,7269	0,4317	0,3583	0,0896	2,0852	0,5213	—1,8294	—0,4574		

Tabelle XIII.

	Tag	Körper-gewicht	Nahrung	Körper-tempe-ratur	N-Aus-scheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	1625	100 g gelbe Rübe	38,2	0,6450	
	2		100 g gelbe Rübe	38,0	0,6930	
	3		100 g gelbe Rübe	38,4	0,7767	
	4		100 g gelbe Rübe	38,5	0,4612	
	5		100 g gelbe Rübe	38,5	0,5656	
Toxikoseversuch	6	1505	100 g gelbe Rübe + 30 g Zucker	38,7	0,4704	Injektion 1,0 ccm Pollenextrakt subkutan
	7		0 g gelbe Rübe + 30 g Zucker	39,2	0,1518	
	8		30 g gelbe Rübe + 30 g Zucker	39,2	0,2184	
	9		70 g gelbe Rübe + 30 g Zucker	38,8	0,2170	
	10		100 g gelbe Rübe + 30 g Zucker	39,0	0,6510	
	11		100 g gelbe Rübe + 30 g Zucker	38,5	0,5683	
	12	1233	100 g gelbe Rübe + 30 g Zucker	38,5	0,1817	

Tabelle XIV.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr						N-Bilanz			
				Harn		Kot		Gesamtausfuhr					
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	5	0,8250	0,1650	3,1415	0,6283	0,0475	0,0095	3,1890	0,6378	—2,3640	—0,4728	—0,0623	11,6
Toxikoseversuch	7	0,8250	0,1179	2,4646	0,3521	2,1063	0,3009	4,5709	0,6530	—3,7459	—0,5351		

Während der Vorperiode	aufgenommen	300	g	gelbe Rüben
„ „ „	ausgeschieden	1,6	g	Kot
„ „ Toxikose	aufgenommen	400	g	gelbe Rüben
„ „ „	ausgeschieden	18,0	g	Kot.

Die Resultate s. Tabelle XV und XVI.

Versuch IX (mit Kohlehydraten).

Kaninchen 1850 g. Zwanzig Tage vor dem Versuch bekam es 1 ccm Rinderserum intravenös. Während der 10 letzten Tage erhielt es je 100 g gelbe Rüben + 15 g Rohrzucker. Drei Tage vor der Injektion wurde der Stickstoffwechsel bestimmt und sodann 1 ccm Pollenextrakt subkutan eingespritzt. Nach der Injektion erkrankte das Tier schwer, war matt, hat wenig gefressen und am 5. Tag war es tot.

Dauer der Vorperiode 3 Tage,

Dauer des Toxikoseversuchs 4 Tage.

Während der Vorperiode	aufgenommen	230	g	gelbe Rüben
„ „ „	„	60	g	Rohrzucker
„ „ „	ausgeschieden	11,5	g	Kot
„ „ Toxikose	aufgenommen	155	g	gelbe Rüben
„ „ „	„	80	g	Rohrzucker
„ „ „	ausgeschieden	14,6	g	Kot.

Die Versuchsergebnisse s. Tabelle XVII und XVIII.

Die Resultate der 4 letzten Versuche beweisen, daß bei der durch Pollenextrakt hervorgerufenen Toxikose ein bedeutend gesteigerter Eiweißzerfall vorhanden ist. Im Versuch VI z. B. hat das Kaninchen während der Vorperiode täglich 0,3394 g Stickstoff verloren, nach der Injektion aber 0,4574 g. Im Versuch VIII war der Stickstoffverlust vor der Injektion 1,13 g, während der Toxikose 3,09 g. Dieser Zerfall ließ sich nicht durch Kohlehydrate ausgleichen. Zwar ist im Versuch VII die Stickstoffmenge im Harn nach Kohlehydratzulage von 0,47 bis auf 0,1 g herabgesetzt, aber in dieser Zeit war auch die Stickstoffaufnahme vermindert; als das Tier aber wieder zu fressen begann, stieg die Stickstoffmenge im Harn wieder. Es vergrößerte sich auch bedeutend die Stickstoffausscheidung im Kot. Durchschnittlich war bei diesen Kaninchen trotz der Darreichung von Kohlehydraten der Stickstoffverlust während der Toxikose 0,0623 g mehr pro Tag als in der Vorperiode. Im Versuch IX, in welchem das Tier schon früher 1 ccm Rinderserum erhalten und dadurch einen fortschreitenden Körpergewichtsverlust erlitten hatte, haben wir nach der Injektion von Pollenextrakt eine starke, durch Kohlehydrate nicht

Tabelle XV.

	Tag	Körpergewicht	Nahrung	Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	2510	100 g gelbe Rübe	38,3	1,4178	
	2		100 g gelbe Rübe	38,4	1,2288	
	3		100 g gelbe Rübe	38,3	1,2264	
Toxikoseversuch	4	2420	100 g gelbe Rübe	39,4	2,9960	Injektion 2 ccm Pollenextrakt subkutan
	5		100 g gelbe Rübe	38,8	2,0384	
	6		100 g gelbe Rübe	39,1	4,3159	
	7	1995	100 g gelbe Rübe	38,5	3,3677	

Tabelle XVI.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr						N-Bilanz			
				Harn		Kot		Gesamtausfuhr					
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	3	0,4950	0,1650	3,8730	1,2910	0,0263	0,0088	3,8993	1,2998	—3,4043	—1,1348	—1,9646	63,4
Toxikoseversuch	4	0,6600	0,1650	12,7180	3,1795	0,3394	0,0849	13,0574	3,2644	—12,3974	—3,0994		

Tabelle XVII.

	Tag	Körpergewicht	Nahrung	Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn	Bemerkungen
Vorperiode	1	1850	100 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,1	0,1588	
	2		100 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	37,9	0,1735	
	3		100 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,2	0,2646	
Toxikoseversuch	4	1700	25 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,2	0,4270	Injektion 1,0 ccm Pollenextrakt subkutan
	5		35 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,9	0,2240	
	6		60 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	39,1	0,2142	
	7	1465	35 g gelbe Rübe + 20 g Zucker	38,4	0,3646	†

Tabelle XVIII.

	Versuchsdauer	N-Einfuhr		N-Ausfuhr Harn		N-Ausfuhr Kot		N-Ausfuhr Gesamtausfuhr		N-Bilanz			
		während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	während d. ganzen Versuchs	pro Tag	Differenz pro Tag	Differenz in Proz.
Vorperiode	3	0,3795	0,1265	0,5969	0,1990	0,4482	0,1494	1 0451	0,3484	—0,6656	—0,2219	—0,2034	47,8
Toxikoseversuch	4	0,2558	0,0640	1,2298	0,3075	0,7273	0,1818	1,9571	0,4893	—1,7013	—0,4253		

ausgleichbare Einschmelzung des Körpereiweißes beobachtet. Statt der 0,22 g Stickstoff, welche das Kaninchen während der Vorperiode verloren hat, verlor es nach der Injektion bei kohlehydratreicher Ernährung 0,43 g.

Also wird durch unsere an 9 Kaninchen angestellten Versuche, deren Resultate in Tabelle XIX vereinigt sind, nachgewiesen, daß der Organismus auf das Toxin mit einer größeren oder kleineren Steigerung des Eiweißzerfalles reagiert und zwar bei verschiedenen Toxinen in verschiedenem Grade. Bei Diphtherie ist der Eiweißzerfall bedeutend kleiner, als bei Toxikose, die durch Heuinfus und Pollenextrakt hervorgerufen worden ist. Ferner konnten wir uns überzeugen, daß die Kohlehydrate fähig sind die Stickstoffmenge im Harn zu vermindern; aber in fast allen Versuchen war das Defizit trotz kohlehydratreicher Ernährung in den Vergiftungsperioden größer als in den Vorperioden. So konnte von den 6 Toxikosen, während welcher eine kohlehydratreiche Kost verabreicht wurde, in 4 die Steigerung des Stickstoffumsatzes nicht ausgeglichen werden; in einem (Versuch III) war der Stickstoffumsatz durch Kohlehydrate auf derselben Höhe erhalten wie in der Vorperiode und nur in Versuch II war er bei Kohlehydraten unbedeutend vermindert. Es besteht also kein Zweifel, daß die Zirkulation des Toxins im Organismus von einem größeren oder kleineren Umsatz von Körpereiweiß begleitet wird. Es scheint dabei, daß die Giftigkeit des Toxins nicht in einem direkten Zusammenhang mit der Größe des Eiweißzerfalles steht. Die Menge des Diphtherietoxins, welche das Kaninchen am 4. Tage tötete (Versuch I), ruft verhältnismäßig unbedeutenden Eiweißzerfall hervor, dagegen war derselbe bei den anderen Toxikosen, bei welchen die Kaninchen sich rasch erholten und weiterlebten, ein bedeutend größerer. Die Toxingiftigkeit wird wahrscheinlich durch den relativen Wert der protoplasmatischen Komplexe, welche bei der Formierung von Immunkörpern verloren gehen und durch das Toxin gebunden werden, bedingt.

Die relativ lange Beobachtung des Stickstoffstoffwechsels nach der Schädigung des Organismus durch Toxine hat uns überzeugt, daß das Toxin die Zelle aus den normalen Verhältnissen auf eine viel längere Dauer, als man es aus den klinischen Symptomen schließen konnte, herausbringt.

Tabelle XIX.

Tier Nr.	Körpergewicht	Toxikose	Versuchsdauer	Körpertemperatur	Nahrung	N-Einfuhr während d. ganzen Versuchs	N-Einfuhr pro Tag	N-Ausfuhr während d ganzen Versuchs	N-Ausfuhr pro Tag	N-Bilanz pro Tag
1	2125		3	38,2—38,4	gelbe Rübe	0,4950	0,1650	6,4921	2,1640	—1,9990
	2005	Diphtherie	4	37,2—38,6	gelbe Rübe	0,4703	0,1176	9,9303	2,4826	—2,3650
2	2800		5	37,8—38,4	gelbe Rübe	1,6500	0,3300	7,4512	1,4902	—1,1602
	2550	Diphtherie	5	38,1—39,7	gelbe Rübe + Rohrzucker	1 6500	0,3300	8,9414	·1,7883	—1,4583
3	1950		5	38,0—38,4	gelbe Rübe	1,6500	0,3300	2,9861	0,5472	—0,2672
	1860	Diphtherie	5	38,2—39,4	gelbe Rübe + Rohrzucker	1,0313	0,2063	2,3895	0,4779	—0,2716
4	2290		4	37,9—38,6	gelbe Rübe + Rohrzucker	0,9900	0,2475	2,1084	0,5271	—0,2796
	2240	Heuinfus	11	38,0—39,4	gelbe Rübe + Rohrzucker	2,4750	0.2250	7,0852	0,6441	—0,4191
5	2310		4	38,2—38,6	gelbe Rübe + Rohrzucker	0,9900	0,2475	2,9657	0,7414	— 0,4939
	2250	Heuinfus	11	38,2—40,4	gelbe Rübe + Rohrzucker	2,2275	0,2025	10,2876	0,9352	—0,7327
6	1775		4	38,0—38,3	gelbe Rübe	0,6600	0,1650	2,0177	0,5044	—0,3394
	1700	Pollenextrakt	4	37,5—39,8	gelbe Rübe	0,2558	0,0639	2,0852	0,5213	—0,4574
7	1625		5	38,0—38,5	gelbe Rübe	0,8250	0,1650	3,1890	0,6378	—0,4728
	1505	Pollenextrakt	7	38,5—39,2	gelbe Rübe + Rohrzucker	0,8250	0,1179	4,5709	0,6530	—0,5351
8	2510		3	38,3—38,4	gelbe Rübe	0,4950	0,1650	3,8993	1,2998	—1,1348
	2420	Pollenextrakt	4	39,5—39,4	gelbe Rübe	0,6600	0,1650	13,0574	3,2644	—3,0994
9	1850		3	37.9—38,2	gelbe Rübe + Rohrzucker	0,3795	0,1265	1,0451	0,3484	—0,2219
	1700	Pollenextrakt	4	38,2—39,1	gelbe Rübe + Rohrzucker	0,2558	0,0640	1,9571	0,4893	—0,4253

Ergebnisse.

1. Die Reaktion des Organismus auf Toxine ist mit einem toxogenen Eiweißzerfall verbunden.

2. Der Umsatz des Körpereiweißes ist bei Einwirkung verschiedener Toxine verschieden. Er ist für das Diphtherietoxin verhältnismäßig gering.

3. Ein Teil des durch Toxikose hervorgerufenen Eiweißumsatzes läßt sich nicht durch Substituierung von Kohlehydraten ausgleichen.

4. Die Stickstoffausscheidung bei manchen Toxikosen (Heuinfus) hat einen epikritischen Charakter.

5. Während der Toxikose wird die Stickstoffausscheidung im Kot vermehrt.

6. Der Grad des toxogenen Eiweißzerfalles ist kein Maß der Giftigkeit des Toxins.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Fr. Müller für die wertvolle Leitung während meiner Arbeit in der II. medizinischen Klinik meinen wärmsten Dank auszusprechen.

XVI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin.

Über die Abführwirkung des Schwefels.

Von

Hermann Taegen.

Der zuletzt von Heffter[1]) vertretenen Anschauung, daß die Abführwirkung des Schwefels auf Schwefelwasserstoffbildung beruht, hat vor kurzem Th. Frankl[2]) mit der Begründung widersprochen, daß in seinen Versuchen eine Umwandlung des Schwefels in Schwefelwasserstoff nicht nachgewiesen werden konnte. Nach Frankl ist die Abführwirkung in der Weise zu erklären, daß der Schwefel im Darm teilweise zu Schwefeldioxyd oxydiert wird, welches durch Reizung der Darmschleimhaut Hyperämie und erhöhte Peristaltik hervorruft. Als Beweismaterial für diese neue Hypothese wird angeführt die Anwesenheit von schwefliger Säure oder deren Salzen in der Darmschleimhaut und das Fehlen von Schwefelwasserstoff im Darm nach Schwefelfütterung.

Infolge dieser überraschenden Angaben hat Herr Geheimrat Heffter mich veranlaßt, die Versuche Frankls nachzuprüfen. Im nachstehenden sollen die Ergebnisse meiner Untersuchung in aller Kürze mitgeteilt werden.

I.

Den Hauptbeweis für seine Ansicht, den Nachweis von schwefliger Säure im Darminhalt und der Darmschleimhaut, erbringt Frankl nur durch eine einzige Reaktion. Dabei wird folgendermaßen verfahren: Die abgeschabte Darmschleimhaut mit den anhaftenden Massen wird mit Essigsäure digeriert, filtriert und in dem mit Natriumbikarbonat neutralisierten Filtrat die Boedekersche Reaktion angestellt. Das Filtrat wird zu einer mit sehr wenig Nitroprussidnatrium vermischten, reichlich Zinksulfat enthaltenden Lösung zugesetzt.

1) Heffter, dieses Archiv Bd. 51. S. 175, 1904.
2) Frankl, dieses Archiv Bd. 65. S. 303, 1911.

Hierbei entsteht bei Gegenwart von nicht zu wenig Sulfit eine rote Färbung. Empfindlicher gestaltet sich die Reaktion, wenn noch ein wenig Ferrozyankalium zugefügt wird.

Genau nach Frankls Angaben wurde bei sechs Hunden, die teils längere Zeit mit Schwefel gefüttert waren, teils als Kontrolltiere dienten, die Darmschleimhaut auf Anwesenheit von schwefliger Säure geprüft. Es ergab sich, daß bei vier mehrere Tage mit Schwefel (4—10 g täglich) gefütterten Hunden nur in einem Falle mit dem Dünndarmextrakt die Reaktion schwach positiv ausfiel. Bei zwei gleichmäßig ernährten Kontrolltieren zeigte der Dünndarm dagegen jedesmal eine positive Reaktion. Diese Befunde machten es recht zweifelhaft, ob der positive Ausfall der Boedekerschen Reaktion im Darmextrakt überhaupt auf die Anwesenheit von schwefliger Säure zu beziehen sei und nicht vielmehr durch einen anderen normalen Bestandteil der Darmschleimhaut hervorgerufen werde.

Da die bei der Reaktion auftretende Färbung eine gewisse Ähnlichkeit mit der Nitroprussidreaktion des Cysteins zeigt, so wurde zunächst untersucht, ob die Boedekersche Reaktion auch mit Cystein einen positiven Ausfall gibt. Das ist in der Tat der Fall. Meine Versuche haben gezeigt, daß die Reaktion die Anwesenheit von Cystein noch bei einer Verdünnung von 1:400 anzeigt. Nach den Untersuchungen von V. Arnold[1]) ist Cystein in allen tierischen Organen enthalten, so daß der positive Ausfall der Boedekerschen Reaktion in der Darmschleimhaut nicht überraschen darf. Ich habe es jedoch nicht unterlassen, einige Organe eines frisch getöteten Hundes noch besonders auf ihr Verhalten gegen das Boedekersche Reagens zu untersuchen. Die Herstellung der Organextrakte geschah nach den Angaben von Arnold. Ganz einwandfreie Reaktionen wurden erhalten mit den Extrakten von Leber (sehr stark), Muskeln und Darm. Negativ fiel die Reaktion beim Nierenextrakt aus, von dem indessen nur eine sehr geringe Menge zu Gebote stand.

Übrigens wird die Reaktion nicht bloß mit Cystein erhalten, sondern wahrscheinlich auch mit allen Eiweißkörpern, die eine Sulfhydrylgruppe[2]) enthalten. In dieser Richtung habe ich nur das koagulierte Eieralbumin untersucht, mit dem die Reaktion ebenfalls positiv ausfiel.

Diese Versuche zeigen, daß die Boedekersche Reaktion zum Nachweise von schwefliger Säure in tierischen Organen ungeeignet

---

1) Vinzenz Arnold, Zeitschr. für physiologische Chemie. 70. Bd. S. 314, 1910.

2) Heffter, Med.-naturwiss. Arch. 1. Bd., S. 81. 1907.

ist. Damit wird die einzige Stütze für die Bildung von schwefliger Säure im Daım hinfällig.

II.

Das andere Argument, das Frankl zur Stütze seiner Hypothese anführt, ist die Abwesenheit von Schwefelwasserstoff im Darm des mit Schwefel gefütterten Hundes. Es ist aus seinen Versuchen nicht recht zu ersehen, in welcher Weise auf Schwefelwasserstoff geprüft wurde. Erwähnt wird nur, daß der Geruch nach Schwefelwasserstoff nicht wahrgenommen werden konnte, und daß die Nitroprussidreaktion negativ war. Dieser Befund Frankls ist um so auffallender, als von verschiedenen Untersuchern schon in den normalen Darmgasen kleine Mengen von Schwefelwasserstoff nachgewiesen worden sind.

Meine Versuche wurden an Hunden angestellt, die gleichmäßig seit längerer Zeit mit Fleisch und Reis gefüttert worden waren.

Versuch I. Männlicher Hund, 8,5 kg schwer, erhält vom 4. bis 7. November im ganzen 13 g gewaschenen präzipitierten Schwefel in Gaben von 2—4 g. Entleerungen weich. Am 8. November wird das Tier durch Verbluten getötet. Der Dünndarm wird in drei Stücken abgebunden und herausgenommen, der Dickdarm im ganzen. An den aufgeschnittenen Dünndarmstücken ist kein Geruch nach Schwefelwasserstoff wahrnehmbar. Die Schleimhaut samt den anhaftenden Schleimfetzen wird abgeschabt und mit Wasser in drei Kolben gebracht, in die ein Bleipapier hineingehängt wird. Beim oberen und mittleren Dünndarmabschnitt bleibt das Papier ungefärbt, beim unteren Dünndarmende färbt sich das Papier in drei Stunden deutlich braun. Beim Eröffnen des Dickdarms tritt sofort ein starker Schwefelwasserstoffgeruch auf. Ein über die Schere gehaltener Bleipapierstreifen färbt sich während des Aufschneidens intensiv schwarz. Inhalt und Schleimhaut des Dickdarms werden in verschiedene Kolben gebracht. Hineingehängtes Bleipapier wird in kurzer Zeit geschwärzt.

Dieser Versuch zeigte die Anwesenheit reichlicher Mengen von Schwefelwasserstoff im Dickdarm. Ob auch im Dünndarm Schwefelwasserstoff vorhanden war oder ob er erst durch sekundäre Prozesse entstand, war nicht sicher zu entscheiden. Es wurde daher versucht, den im Darm entstehenden Schwefelwasserstoff abzufangen und durch Überführung in ein unlösliches Sulfid vor der Resorption zu schützen. Ich versuchte zunächst durch Fütterung mit Bleisulfat eine Bildung von Bleisulfid herbeizuführen. Doch war das Ergebnis nicht sehr befriedigend, weil das Bleisulfid durch Säuren ziemlich schwer zersetzlich ist. Mit besserem Erfolge benutzte ich Eisenhydroxyd (von Kahlbaum bezogen), das ich den Hunden mit Schlundsonde beibrachte. Zunächst wurde die Bildung von Ferrosulfid beim normalen Hunde untersucht.

Versuch II. Männlicher Hund, 5,7 kg, erhält an drei aufeinanderfolgenden Tagen vier Gaben zu je 3,0 g Eisenhydroxyd in Wasser aufgeschwemmt. 2½ Stunden nach der letzten Gabe wird der Hund durch Verbluten getötet. Unterer Dünndarmabschnitt etwas hyperämisch. Der Inhalt des Dünn- und Dickdarms wird in je einen Erlenmeyer gebracht, der mit einem dreifach durchbohrten Kork verschlossen ist. Die eine Bohrung trägt einen mit verdünnter Schwefelsäure gefüllten Tropftrichter, die beiden anderen Bohrungen Glasröhren zur Durchleitung von Kohlensäure, die mit Silbernitratlösung gewaschen war. Das aus dem Kolben austretende Gas passiert zwei mit 5 proz. Bleinitratlösung gefüllte Waschflaschen. Nach Zusammenstellung des Apparates ließ ich Schwefelsäure zum Darminhalt zufließen nnd erwärmte gleichzeitig unter Kohlensäuredurchleitung den Kolben im Wasserbad. Wenn Ferrosulfid zugegen war, so mußte der entstandene und durch die Kohlensäure ausgetriebene Schwefelwasserstoff in der Bleinitratlösung einen schwarzen Niederschlag erzeugen.

Wie zu erwarten war, bildete der Dünndarminhalt keinen Schwefelwasserstoff, enthielt also kein Ferrosulfid. Bei Untersuchung des Dickdarminhaltes entstand ein spärlicher Niederschlag von Bleisulfid in der Vorlage.

Dieser Versuch bestätigt die bekannte Tatsache, daß im Dickdarm des Hundes normalerweise kleine Mengen von Schwefelwasserstoffe entstehen. In den beiden folgenden Versuchen wurde die Schwefelwasserstoffbildung bei Schwefelfütterung untersucht.

Versuch III. 6 kg schwerer männlicher Hund erhält 11 Tage lang täglich 10 g gewaschenen präzipitierten Schwefel. Am zehnten Tage außerdem eine Dose, am elften Tage zwei Dosen von 3 g Eisenhydroxyd. Zweieinhalb Stunden nach der letzten Dose wird der Hund durch Verbluten getötet. Die unteren Dünndarmpartien intensiv gerötet, auch weiter oben einzelne gerötete Stellen; die Dickdarmschleimhaut ist mäßig gerötet. Die Untersuchung des Darminhalts erfolgt nach der in Versuch II beschriebenen Methode. Der Dünndarminhalt lieferte in der Vorlage einen deutlichen Niederschlag von Bleisulfid, der Dickdarminhalt einen sehr reichlichen Niederschlag.

Versuch IV wurde analog dem vorigen Versuch angestellt. Weiblicher Hund von 14 kg erhält 11 Tage lang täglich 10 g gewaschenen präzipitierten Schwefel, außerdem am zehnten Tag zweimal, am elften Tage einmal je 3 g Eisenhydroxyd. Zweieinhalb Stunden später wurde der Hund durch Verbluten getötet. Die Dünndarmschleimhaut zeigte im oberen Abschnitt dunkelrote Verfärbung. Inhalt des Dünn- und des Dickdarms wie im vorigen Versuch behandelt. In beiden Fällen entsteht in der Vorlage ein schwarzer Niederschlag von Bleisulfid. Um eine Vorstellung über die Mengenverhältnisse zu gewinnen, wurden die Bleisulfidniederschläge abfiltriert, bleifrei gewaschen und getrocknet. Sie wurden dann im Tiegel durch Behandeln mit konzentrierter Salpetersäure und etwas Schwefelsäure in Bleisulfat übergeführt und gewogen. Es wurden erhalten:

Aus Dünndarminhalt: 0,0053 $PbSO_4$ entsprechend 0,0006 H_2S
Aus Dickdarminhalt: 0,0614 „ „ 0,0069 „

Es ergab sich demnach, daß bei Schwefelzufuhr schon im Dünndarm Schwefelwasserstoff gebildet wird, und daß dieser Vorgang (vgl. Versuch I) im Dickdarm in noch stärkerem Maße stattfindet, denn es kann nicht bezweifelt werden, daß das im Darm gebildete Ferrosulfid der Reaktion zwischen Schwefel einerseits und Darmschleimhaut und Darminhalt andrerseits, d. h. dem dadurch gebildeten Schwefelwasserstoff seine Entstehung verdankt. Durch einen besonderen Versuch habe ich mich davon überzeugt, daß ein Gemisch von Eisenhydroxyd (4 g) und präzipitiertem Schwefel (2 g) in Wasser suspendiert und mit verdünnter Schwefelsäure erwärmt, keine Spur Schwefelwasserstoff bildet.

Durch meine Untersuchungen ist die von Frankl empfundene Lücke, daß die Gegenwart eines die Darmtätigkeit anregenden Körpers im Darmlumen bisher nur angenommen aber nicht verwiesen ist, ausgefüllt worden.

Es liegen übrigens Angaben in der Literatur vor, die eine Bildung von Schwefelwasserstoff im lebenden Darm nach Schwefelfütterung bereits recht wahrscheinlich machten. Sie betreffen das Auftreten von Schwefelwasserstoff in der Atmungsluft und den Ausdünstungen der Haut bei Menschen und Tieren. So hat z. B. Hertwig[1]) bei einem mit Schwefel gefütterten Pferde nicht allein durch die Bleireaktion auf der Haut Schwefelwasserstoff nachweisen können, sondern beobachtete auch nach der Tötung des Tieres in allen Organen Schwefelwasserstoffgeruch. Bei meinen Versuchstieren habe ich ständig darauf geachtet, ob nach Schwefelfütterung sich auch im Blut Schwefelwasserstoff nachweisen ließe. Zu diesem Zwecke wurde das frisch aus der Ader gelassene Blut in etwas Wasser aufgefangen, mit Salzsäure versetzt und in einem mit Bleipapierstreifen versehenen Kölbchen in den Brutschrank gestelt. Jedoch gelang es mir nur einmal unter vier Versuchen, Schwefelwasserstoff im Blute nachzuweisen.

Zusammenfassung.

1) Es wird gezeigt, daß die Boedekersche Reaktion zum Nachweis von schwefliger Säure in tierischen Organen nicht geeignet ist, da sie auch mit Cystein positiv ausfällt.

2) Es wird nachgewiesen, daß nach Einfuhr von Schwefel sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarm des Hundes Schwefelwasserstoff gebildet wird.

3) Demnach ist die Abführwirkung des Schwefels nicht, wie Frankl will, durch die Bildung von schwefliger Säure, sondern, wie bisher immer angenommen wurde, durch die Umwandlung in Schwefelwasserstoff zu erklären.

---

1) Zit. nach Fröhner, Toxikologie für Tierärzte. 1890. S. 103.

XVII.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut (Prof. Hedinger) und der Allgemeinen Poliklinik (Prof. Egger) Basel.

Der Einfluß des Depressors auf den Herzmuskel.

Von

Alfred Gigon und Eugen Ludwig.

Die Ludwigsche Schule hat uns gelehrt, daß die Erregung des N.-depressor zu einer reflektorischen Gefäßdilatation und damit Herabsetzung des Blutdruckes führt (Ludwig und Cyon[1]). Die Depressorendurchschneidung führt dagegen, wenigstens beim normalen Tier, zu einer vorübergehenden Blutdrucksteigerung (Hirsch und Stadler[2]). Man hat, auf diese Tatsachen sich stützend, den Depressor als den Ventilnerven angesehen, welcher den Blutabfluß aus der Aorta auch bei hohem Blutdruck zu regeln und dadurch den Motor, d. h. das Herz, zu entlasten hat. Ist diese Annahme richtig, so müßte nach der Resektion beider Depressoren eine Herzhypertrophie allmählich auftreten. Bruns und Genner(3) haben solche Versuche bei Hunden ausgeführt und glauben in ihren Resultaten eine Bestätigung dieser Vermutung zu finden. Schon in wenigen Monaten wollen sie bei den operierten Tieren eine deutliche Massenzunahme des Herzens nachgewiesen haben. Das normale Verhältnis des Gewichtes des Herzens resp. des linken Ventrikels zu dem der Körpermuskulatur war erheblich gestört, was dadurch bedingt sein soll, daß das Herz eine pathologische Mehrleistung verrichtet hat, die nicht von der Tätigkeit der Körpermuskulatur abhing.

Diese Ergebnisse erschienen uns sowohl für die Physiologie, als auch für die Pathologie[1]) so interessant, daß wir eine weitere Prüfung

1) Es sei z. B. nur erwähnt, daß Bittorf (Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1904, Bd. 81 und Deutsche med. Woch. 1910, S. 2143) für die Entstehung der linksseitigen Herzhypertrophie bei Aortensklerose, Schädigungen des im Anfangsteil der Aorta entspringenden N. depressor verantwortlich macht. Wie weit diese Beobachtung von Bittorf an einem größeren Material verwertet werden kann, hat der eine von uns in demnächst erscheinenden Arbeiten (Ludwig: Frankfurter Zeitsch. f. Pathol. und Berliner klinische Wochenschrift) auseinandergesetzt.

derselben für sehr wünschenswert erachteten. Letztere war um so mehr geboten, als den Untersuchungen von Bruns und Genner nicht zu unterschätzende Fehlerquellen anhaften, die wohl geeignet sind, ihre Beweiskraft zu erschüttern. Die vier Versuchstiere dieser Autoren gehören nämlich ebensovielen verschiedenen Rassen an; ähnlich steht es mit ihren Kontrolltieren. Wenn auch die Körpergewichte der operierten Hunde mit denjenigen der Kontrolltiere gut übereinstimmen, so sind Hunde verschiedener Rassen nicht ohne weiteres unter sich vergleichbar. Die Art und Menge der Muskelarbeit, welche die Tiere freiwillig auf sich nehmen, ist nach den Rassen sehr großen Schwankungen unterworfen. Die sehr beträchtlichen Differenzen, welche die Zahlen bei den einzelnen Kontrolltieren aufweisen, würden genügen, um den oben gemachten Einwand zu stützen. Viel sicherer wären natürlich die Ergebnisse von Versuchen, welche an Tieren der gleichen Rasse, womöglich auch des gleichen Wurfes, gemacht würden.

Für die vorliegenden Versuche haben wir Kaninchen gewählt und zwar namentlich aus folgenden Gründen. Einmal verläuft der Depressor bei diesen Tieren am regelmäßigsten und am isoliertesten; seine Präparation und Resektion bietet deshalb hier am wenigsten Schwierigkeiten. Ferner sind von Kaninchen am leichtesten ganze Würfe erhältlich. Bei unseren operierten Tieren wurden beide Depressoren in der üblichen, in Cyons Methodik beschriebenen Weise freigelegt und auf eine Strecke von ca. 1 cm reseziert. Bei den ersten Versuchen ging der Resektion eine elektrische Reizung des Nerven und die Registrierung des Blutdruckes am Kymographion voraus.

Operierte und Kontrolltiere wurden zusammen in geräumigen Ställen unter den gleichen äußeren Verhältnissen gehalten. Besondere Körperarbeit wurde ihnen nicht auferlegt. Bei Kaninchen ist die Gefahr einer großen Differenz in der Muskelarbeit der verschiedenen Tiere bei weitem nicht in dem Maße vorhanden wie bei Hunden.

Der Zeitraum zwischen der Depressorendurchschneidung und der Tötung der Tiere schwankte zwischen 7 Wochen und 8 Monaten. Die Herzen wurden sämtlich nach Müller seziert und die einzelnen Teile gewogen. Außerdem wurde die gesamte Körpermuskulatur vom Skelett abpräpariert und nach möglichster Entfernung des Fettes gewogen. So bekamen wir die nötigen Daten und konnten die Verhältniszahlen berechnen, auf die es ja vor allem ankommt.

Tabelle.

Wurf-Nr.	Tier No.	Körpergewicht g	Muskulatur g	Herz g	linker Ventrikel g	rechter Ventrikel g	Herz zu Muskulatur 1:100	Herz zu Körpergewicht 1:100	linker Ventrikel zu Musk. 1:100	l. Ventr. zu r. Ventr.	Lebensdauer nach der Operation
I.	1. Kontr.	1065	257	2,46	1,53	0,61	0,95	0,23	0,59	2,50	N.B. Krankes Tier
II.	2. „	4288	1420	9,94	5,66	2,55	0,70	0,23	0,39	2,22	
II.	3. „	4105	1335	7,05	3,98	1,91	0,52	0,17	0,29	2,08	
II.	4. „	4260	1390	9,51	5,58	2,66	0,68	0,22	0,39	2,09	
I.	5. oper.	1400	534	3,13	1,72	1,01	0,58	0,22	0,32	1,70	3 Monate
I.	6. „	1810	635	3,48	2,17	0,94	0,55	0,19	0,34	2,30	7 Wochen
I.	7. „	2220	899	4,46	2,83	1,17	0,49	0,20	0,31	2,41	7 „
II.	8. „	4315	1650	8,00	4,14	2,65	0,48	0,18	0,25	1,56	6 Monate
II.	9. „	3510	1261	7,73	4,14	2,51	0,61	0,22	0,32	1,64	6 „
III.	10. „	4065	1486	8,09	4,61	2,40	0,54	0,12	0,31	1,92	8 „
IV.	11. „	2850	1100	5,45	3,41	1,36	0,50	0,19	0,31	2,50	5 „

Zur Tabelle: Die Tiere vom Wurf I wurden operiert, als sie ca. 3 Monate alt waren; Tier Nr. 1 starb im 5. Lebensmonat: deshalb wurden die No. 7 und 8 getötet. Jedoch sind die bei No. 1 gewonnenen Zahlen kaum mit denjenigen der anderen Kaninchen vergleichbar, da das Kaninchen Nr. 1 einen sehr starken Muskel- nnd Fettschwund aufwies. Der Wurf Nr. II war, als wir ihn in Behandlung nahmen, ca. 4 Monate alt; sämtliche Tiere dieses Wurfes wurden ungefähr zu gleicher Zeit getötet; er bildet unsere beste Versuchsreihe. Die Tiere No. 10 und 11 waren von verschiedenen Würfen; No. 10 hatte schon einmal Junge gelegt, als wir es bekamen: es war also zur Zeit der Operation schon vollkommen erwachsen. Tier Nr. 11 war zur Zeit der Operation noch nicht völlig erwachsen, ca. 2—3 Monate alt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, sprechen unsere Befunde durchaus nicht für die Entstehung einer Herzhypertrophie bei Depressorendurchschneidung. Die Werte, auf die am meisten Gewicht zu legen ist, dürften wohl diejenigen sein, welche das Verhältnis des Herzgewichtes resp. des Gewichtes des linken Ventrikels zur Muskulatur ausdrücken (Kolonnen 8 und 10). Die Zahlen der operierten und Kontrolltiere lassen hier keine durchgreifenden Unterschiede erkennen. Auch aus den übrigen Zahlenreihen ergeben sich keine erheblichen Differenzen; erwähnenswert ist vielleicht nur, daß in unserer besten Versuchsreihe das Verhältnis $\frac{\text{l. Ventrikel}}{\text{r. Ventrikel}}$ bei den operierten Tieren durchweg niedriger ist als bei den Kontrollkaninchen. Ob diese

Zunahme des rechten Ventrikels gegenüber dem linken als eine Folge des Eingriffes anzusehen ist, möchten wir nicht entscheiden.

Unsere Ergebnisse haben jedenfalls die Resultate von Bruns und Genner in keiner Weise bestätigt; wir müssen im Gegenteil betonen, daß sich wenigstens bei Kaninchen nach Resektion der Depressoren keine Herzhypertrophie einstellt.

Literatur.

1) Ludwig und Cyon, Verhdl. d. K. sächs. Ges. d. Wissenschaft 1866. Zitiert nach 2.

2) Hirsch und Stadler, Experimentelle Untersuchungen über den N.-depressor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81. S. 383.

3) Bruns und Genner, Der Einfluß des Depressors auf die Herzarbeit und Aortenelastizität. Deutsche med. Woch. 1910 S. 1696.

4) Genner, Julius, Wie beeinflußt die Resektion des N.-depressor Herzgröße und Gefäßwand? Dissert. Marburg. 1910.

XVIII.

Mitteilungen über Wirkung und Verhalten des Atropins im Organismus.

2. Mitteilung.

Über die Beziehungen der Schilddrüse zur atropinzerstörenden Kraft des Blutes.

Von

R. Metzner und E. Hedinger.

In einer kürzlich erschienenen Arbeit (6) hat der eine von uns (R. M.) Untersuchungen mitgeteilt, welche die von Fleischmann entdeckte atropinzerstörende Kraft des Kaninchenblutes zum Gegenstande hatten. Er konnte Fleischmanns Befunde insofern bestätigen, als er das Blutserum mancher Kaninchen befähigt fand, erhebliche Mengen von Atropin so zu verändern, daß die Wirksamkeit auf den Herzvagus verloren ging; entgegen Fleischmanns ersten Angaben aber fand er in gleicher Weise die mydriatische Wirkung des Atropins — geprüft an der Pupille von Katzen und von Menschen — bei genügend langer Einwirkung des Serums vernichtet. In weiteren Veröffentlichungen, welche in der oben zitierten Arbeit nur am Schlusse angeführt, aber nicht näher berücksichtigt werden konnten, ist Fleischmann betr. Aufhebung der pupillomotorischen Wirkung des Atropins durch Kaninchenserum zu dem gleichen Ergebnis gekommen. Ebenfalls herrscht Übereinstimmung zwischen Fl. und M. darüber, daß der von von Cyon behauptete Zusammenhang verminderter Anspruchsfähigkeit des Herzvagus (für faradische Reize) mit strumöser Veränderung der Schilddrüse nicht nachweisbar ist. Dagegen stehen die Befunde Metzners noch in einem Gegensatz zu denen Fleischmanns, insofern letzterer (s. Lit. Nr. 3) angibt, daß kropfigen Tieren die atropinzerstörende Kraft des Blutes fehle, „da nur die Tiere, welche makroskopisch oder mikroskopisch kropfige Veränderung der Schilddrüse zeigten, die hohe Atropinempfindlichkeit aufwiesen“ (p. 235). Obwohl auch M. die großen Unterschiede, von Kaninchen verschiedene

Provenienz im Verhalten ihres Blutes gegen Atropin aufgestoßen sind welche Fl. beschreibt und Errterer weiterhin in einer Reihe eingehender Versuche die verschieden lange Dauer der Herzvaguslähmung nach gleichen Atropindosen gleich wie Fleischmann auf dieses wechselnde Verhalten des Blutes zurückzuführen vermochte, so vermißte er doch einen gesetzmäßigen Zusammenhang dieser Unterschiede mit der mehr oder weniger strumösen Veränderung der Schilddrüse; wenigstens ließ sich „bei Beurteilung nach der Größe des Organs keine solche Regel aufstellen“ (s. 6, p. 158). Es war in der zitierten Arbeit zugleich darauf hingewiesen worden, einmal daß bei Basler Tieren mit zweifelloser Struma (vgl. z. B. 6, p. 47, Prot. Nr. 16) die atropinzerstörende Kraft des Blutes auf voller Höhe stehen kann, und daß zum andern „auch unter norddeutschen Tieren gleichen Wurfes und mit makroskopisch ganz gleich beschaffenen Schilddrüsen Individuen mit stark atropinizidem Blute und mit vollständigem Fehlen dieser Eigenschaft des Blutes abwechseln“ (l. c. p. 159 u. Protokolle). Da aber für die Charakterisierung der Beschaffenheit einer Schilddrüse der mikroskopische Befund eine ausschlaggebende Rolle spielt, so war das Urteil über Fehlen eines solchen Zusammenhanges mit einer gewissen Reserve ausgesprochen und auf weitere, in Gemeinschaft mit Prof. Hedinger auszuführende, mikroskopische Untersuchungen verwiesen werden. Sie sollen im folgenden mitgeteilt werden.

Zum voraus sei bemerkt, daß die Schilddrüsen, nach Beendigung der experimentellen Untersuchung, im physiologischen Institute dem eben getöteten Tiere entnommen, gewogen, fixiert und dann der pathologisch-anatomischen Anstalt zur Weiterbehandlung übergeben wurden; zur Kennzeichnung der einzelnen Drüsen wurde einzig eine laufende Nummer mitgegeben, die Diagnosen der mikroskopischen Untersuchung wurden daher von dem einen von uns (E. H.) ohne alle Kenntnis der Provenienz des Tieres, der Blutbeschaffenheit usw. gestellt. Die im folgenden aufgeführten Protokolle der Diagnosen tragen diese Nummer und den Registratur-Vermerk der pathologischanatonischen Anstalt; in Klammern dahinter die Notizen des physiologischen Institutes über Experim.-Protokoll, Herkunft, Gewicht und Alter der Tiere und über die Blutbeschaffenheit. Der Inhalt der Klammer ist erst nachträglich für die Drucklegung zugefügt worden.

Die Festlegung des Textes der Protokolle, sowie der Eintrag der kurzen „Vorbemerkungen“ über die Herstellung der Präparate geschah also im pathologischen Institute vor aller Kenntnis der genannten Umstände.

Vorbemerkungen zu den Protokollen.

Von allen Schilddrüsen wurden nach Einbettung in Celloidin zunächst 1—3 Schnitte angefertigt, der Rest wurde z. T. in kontinuierlichen Schnittserien z. T. auf sehr enge aufeinanderfolgenden Stufenschnitten untersucht. So gewann man stets ein gutes Bild von der Beschaffenheit der verschiedenen Schilddrüsen, während bei einer Untersuchung von nur wenigen Schnitten einer Thyreoidea nicht selten Verhältnisse festgestellt werden, die für das Gesamtorgan nicht ganz maßgebend sind. Die Schnitte wurden stets mit Hämalaun-Eosin gefärbt. Die Epithelkörperchen, von denen namentlich das intra-thyreoideal gelegene Epithelkörperchen IV, z. T. auch das Epithelkörperchen III, in den Schnitten gefunden wurden, sind in den folgenden Beschreibungen nicht näher berücksichtigt; sie zeigten im allgemeinen überall ziemlich die gleichen Bilder. Etwas wechselnd waren ihre Größe und ihr Blutgehalt. Ebenso wenig wurden die zystischen Bildungen in der Nachbarschaft des Epithelkörperchens IV näher berücksichtigt, da sie für die vorliegende Frage ohne Bedeutung sind. Wir möchten gleich hier bemerken, daß wir in keinem Fall, selbst auch bei recht erheblicher Vergrößerung der Schilddrüsen, Strumaknoten nachweisen konnten. Wenn eine Hyperplasie der Schilddrüse vorlag, so handelt es sich um eine Struma diffusa, teils im Sinne der Struma diffusa colloides, teils der Struma diffusa parenchymatosa.

Protokolle.

Kaninchen 1. M. B. 526. 1911.

[A. S. P. 18. Straßburger Kaninchen (2. Sendung) 2250 g. Thyreoidea 0,26 g. Blut fast garnicht atropinizid.]

Die Thyreoidea besteht aus rundlichen, ziemlich regelmäßigen und meist gleich großen Bläschen, die im Durchschnitt 30—40 μ messen. Die meisten enthalten im Zentrum ein meist intensiv rot gefärbtes Colloid, das nur in wenigen Bläschen heller erscheint und z. T. von 2—3 großen Vakuolen durchsetzt wird. An einzelnen Stellen ist vor Vakuolen das Colloid kaum erkennbar. Die Bläschen sind von einem ziemlich hohen, kubischen, einschichtigen Epithel ausgekleidet, das fast nirgends Zellgrenzen erkennen läßt. Die Zellkerne sind im allgemeinen ziemlich groß, Lymphozytenkerne um das Doppelte an Größe übertreffend. Sie sind 1/2 bis 1 Kern-Durchmesser voneinander entfernt. Die Kerne sind meistens ziemlich chromatinarm, meist weisen sie eine deutliche Kernmembran auf und 1 bis 2 kleine Kernkörperchen. Das Protoplasma ist im allgemeinen nur

wenig mit Eosin tingiert, z. T. etwas vakuolär. Das interfollikulare Bindegewebe weist keine Besonderheit auf; in den Gefäßen befindet sich kein besonderer Inhalt, namentlich kein Colloid.

Kaninchen 2. M. B. 526. 1912.

[A. S. P. 19 a. Straßburger K. (2. Sendung) 2000 g. Thyreoidea 0,132 g. Blut sehr wenig, bezw. fast nicht atropinizid.]

Die Thyreoidea unterscheidet sich von der Thyreoida des Kaninchens 1 dadurch, daß die meisten Follikel Colloid enthalten und zwar in ziemlich beträchtlicher Menge. Die Follikel sind meist rund oder oval und im Mittel 60—80 μ groß. Das Colloid füllt meistens die Follikel ganz aus und zeigt nur in den peripheren Partien einen Kranz meist kleiner Vakuolen; selten findet man eine größere Vakuole im Zentrum. Das Colloid ist überall stark eosinrot. Das Follikelepithel ist einschichtig kubisch, Zellgrenzen sind fast nirgends erkennbar; die Kerne stehen 1/4—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt. Sie sind meist rund mit deutlicher Kernmembran, 1—2 Kernkörperchen und zartem Chromatinnetz. Das Protoplasma färbt sich nur wenig mit Eosin; es ist meist homogen. Das bindegewebige Stroma, Blut- und Lymphgefäße zeigen keine Besonderheit; colloidähnliche Massen sind in ihnen nirgends nachweisbar.

Kaninchen 3. M. B. 526. 1911.

[A. S. P. 19 b. Straßburger K. (2. Sendung) 2350 g. Thyreoidea 0,114 g. Blut sehr wenig atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt nicht überall einen gleichmäßigen Aufbau. An den meisten Stellen hat sie Ähnlichkeit mit Thyr. 1, nur findet man vielleicht an wenigen Stellen in einzelnen Follikeln mehr Colloid als in Fall 1. Die Follikel sind durchweg rund oder oval mit einem mittleren Durchmesser von 30—40—50 μ. In den meisten Follikeln Colloid in mäßiger Menge, das sich meist intensiv mit Eosin färbt; im Colloid vielfach Vakuolen; stellenweise so reichlich, daß von Colloid fast nichts mehr zu sehen ist. Das Epithel ist einschichtig kubisch, Zellgrenzen sind fast nirgends erkennbar. Die runden und z. T. ovalen Kerne sind ziemlich groß, meist chromatinarm. Sie weisen eine deutliche Kernmembran und ein bis mehrere Kernkörperchen auf. Das Protoplasma ist kaum gefärbt und z. T. fein vakuolär. Das Stroma und die Blutgefäße weisen keine Besonderheiten auf; im Lumen der Gefäße nirgends colloidähnliche Massen.

Kaninchen 4. M. B. 526. 1911.

[A. S. P. 21. Straßburger K. (2. Senduug) 2470 g. Thyreoidea 0,08 g. Blut stark atropinizid.]

Man erkennt im allgemeinen ähnliche Verhältnisse wie bei Fall 2. Die Verhältnisse sind allerdings nicht auf dem ganzen Schnitt gleichmäßig ausgesprochen, indem auch hier, wenn auch nur in geringer Zahl, Follikel sich finden, die kein Colloid enthalten. Die Größe der Follikel variiert zwischen 30—40—80 μ, im Mittel messen sie 40 bis 50 μ. Im Colloid, das sich mit Eosin intensiv färben läßt, findet man in der Peripherie fast durchweg kleine Vakuolen; an einzelnen Orten wiegen größere Vakuolen vor, so daß das Colloid fast völlig verschwindet. Das Epithel ist ein ziemlich hohes, einschichtiges, kubisches Epithel. Zellgrenzen sind meistens nicht erkennbar. Die runden oder ovalen, mäßig chromatinreichen Kerne sind um $^1/_4$—$^1/_2$ bis 1 Kerndurchmesser voneinander entfernt und enthalten 1—2 Kernkörperchen. Das Protoplasma ist mäßig eosinrot, hie und da nicht ganz homogen, sondern fast feinkörnig. Die Gefäße zeigen keinen colloiden Inhalt, das Stroma ist normal.

Kaninchen 5. M. B. 626. 1911.

[A. S. P. 24. Leipziger K. (1. Sendung) 2450 g. Thyreoidea 0,14 g. Blut sehr stark atropinizid.]

Schon bei Lupenvergrößerung erkennt man im allgemeinen mehr colloidhaltige Bläschen als in den bisher untersuchten Schilddrüsen. Dazwischen liegen dann allerdings auch wieder Läppchen, in denen kein oder fast kein Colloid liegt. Die Form der Bläschen ist dementsprechend etwas wechselnd. Die leeren oder fast leeren sind rund und messen 30—40 μ. Die colloidhaltigen sind rund, teils oval und messen 60—80—100 μ. Das Colloid ist im Hämalaun-Eosin-Präparat intensiv rot, vielfach ohne Vakuolen. An anderen Stellen sieht man mehr und mehr Vakuolen und so kommen alle Übergänge bis zu völlig leeren Follikeln. In den leeren Follikeln ist das Epithel hoch kubisch, die Kerne sind groß, rund oder oval, $^1/_4$—$^1/_2$— selten 1 Kerndurchmesser voneinander entfernt; Zellgrenzen sind nicht deutlich. Die Kerne sind mäßig chromatinhaltig mit 1—2 Kernkörperchen. Das Protoplasma ist mäßig eosinrot. In den colloidhaltigen Follikeln ist das Epithel etwas niedriger. Die Zellkerne sind hier etwas kleiner und chromatinreicher. Die Gefäße und das Stroma zeigen keine Besonderheit; in den Gefäßen nirgends Colloid.

Kaninchen 6. M. B. 626. 1911.

[A. S. P. 26. Leipziger K. (1. Sendung) 2450 g. Thyr. 0,15 g. Blut sehr stark atropinizid.]

Im großen und ganzen liegen genau dieselben Verhältnisse vor wie beim Kaninchen 5. Man findet auch hier ziemlich reichlich mit Colloid gefüllte Follikel, das ebenfalls wie bei 5 stellenweise Vakuolen aufweist. Die Epithelverhältnisse sind genau die gleichen wie bei Kaninchen 5. Das Stroma ist normal; in den Blutgefäßen sieht man stellenweise im Lumen eine colloidähnliche Masse.

Kaninchen 7. M. B. 628. 1911.

[A. S. P. 29. K. aus St. Ludwig, gekauft (1 Jahr im Inst. zu Basel) 4300 g. Thyr. 0,16 g. Blut stark atropinizid.]

Im Gegensatz zu den bis jetzt beschriebenen Schilddrüsen erkennt man schon bei Lupenvergrößerung ein mehr ungleichmäßiges Bild, indem sich hier große Bezirke mit auffallend kleinen leeren Follikeln finden, in denen ganz unregelmäßig colloidhaltige Follikel liegen, die meistens aber größer sind als die bis jetzt beschriebenen. Diese colloidhaltigen Follikel finden sich in größerer Zahl in den peripheren Partien der Schilddrüse. Die mittlere Größe der leeren Follikel beträgt 25 bis 40 μ, die colloidhaltigen Follikel messen 120—160, selbst bis zu 200 μ. In den kleinen leeren Follikeln ist vielfach ein Lumen nicht mehr erkennbar. Die Zellen sind kubisch oder polyedrisch mit mittelgroßem hellen Kern, deutlicher Kernmembran und 1—2 Kernkörperchen. Das Protoplasma ist wenig gefärbt. Dann findet man eine Reihe von kleinen Bläschen mit nur ganz wenig Colloid. In den großen colloidhaltigen Bläschen ist das Epithel niedriger; die Kerne sind rund oder oval, etwas chromatinreicher. Im Colloid sieht man stellenweise große Vakuolen; das Stroma zeigt keine Veränderung. In den Lymph- und Blutgefäßen liegt hier und da etwas homogener, mit Eosin rotgefärbter Inhalt.

Kaninchen 8. M. B. 628. 1911.

[A. S. P. 32. K. in d. Augenheilanstalt zu Basel aufgezogen; 2700 g. Thyr. 0,17 g. Blut stark atropinizid.]

Die Schilddrüse dieses Tieres zeigt genau dieselben Verhältnisse wie K. 7. Der einzige Unterschied besteht darin, daß hier in den Gefäßen keine colloidähnliche Masse nachzuweisen ist.

Kaninchen 9. M. B. 628. 1911.

[A. S. P. 33. K. gekauft aus St. Ludwig. 1 Jahr im physiolog. Inst. zu Basel wie Nr. 7; 4300 g. Thyr. 0,23 g. Blut gar nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt namentlich in den peripheren Partien in mäßiger Zahl colloidhaltige Follikel, deren Colloid, das oft Retraktionserscheinungen zeigt, blaßrosa gefärbt ist. Die meisten Bläschen, namentlich die zentral gelegenen, sind leer oder kaum colloidhaltig und messen im Mittel 40—50 μ. Das Epithel ist meist ziemlich hoch kubisch; das Stroma und die Blutgefäße zeigen keine Veränderung.

Kaninchen 10. M. B. 628. 1911.

[A. S. P. 34. K., gekauft in Kolmar (5 Tage in Basel) 2520 g. Thyr. 0,1 g. Blut gar nicht atropinizid.]

Bei Betrachtung mit Lupe zeigt die Schilddrüse fast überall colloidhaltige Follikel, die z. T. in der Peripherie und besonders gegen den Isthmus etwas größere Dimensionen annehmen. Bei der mikroskopischen Betrachtung erkennt man, daß die zentralen Partien meist von kleinen, rundlichen, nur z. T. colloidhaltigen Follikeln eingenommen sind. Diese kleinen Follikel zeigen einen mittleren Durchmesser von 40—50 μ, die größeren colloidhaltigen Follikel einen solchen von 150—200 μ. In den kleinen Follikeln findet sich ein mittelhohes, einschichtiges, kubisches Epithel mit ziemlich großen, meist chromatinarmen, runden Kernen und meist fehlenden Zellgrenzen. Die Kerne sind im Mittel $^1/_4$—$^1/_2$ Kerndurchmesser voneinander entfernt. Das Protoplasma ist nur wenig mit Eosin tingiert, hier und da feinkörnig. In den colloidhaltigen Follikeln ist das Epithel etwas niedriger, die Kerne sind etwas dunkler gefärbt. Das Colloid ist meist stark eosinrot, selten leicht bläulich mit im allgemeinen spärlichen kleinen Vakuolen und etwas häufiger einer größeren zentralen Vakuole. Das Stroma und die Gefäße zeigen keine Besonderheit.

Kaninchen 11. M. B. 704. 1911.

[A. S. P. 35. K., gekauft aus Kolmar mit Nr. 10 (8 Tage in Basel) 3100 g. Thyr. 0,21 g. Blut stark atropinizid.]

Bei Lupenvergrößerung fällt in der ganzen Schnittserie der relativ große Reichtum an prall mit Colloid gefüllten Follikeln auf, die allerdings in ziemlich unregelmäßiger Anordnung das Gewebe durchsetzen. Zwischen diesen Follikeln liegen namentlich in den zentralen Partien der Schilddrüse kleinere, gar nicht oder kaum gefüllte Follikel. Die kleinen Follikel messen im Mittel 40—60 μ, die großen 120—150 μ. In den großen Follikeln findet sich überall, das Lumen völlig ausfüllend, ein intensiv rot gefärbtes Colloid, das meist nur wenige periphere Vakuolen aufweist. Das Epithel ist in den colloidhaltigen

Follikeln stark abgeplattet, die Kerne sind meist länglich oval, ziemlich chromatinreich. In den kleinen Follikeln liegt ein einschichtiges, kubisches Epithel mit dicht gestellten Kernen und meist undeutlichen Zellgrenzen. Die Kerne sind hier meist hell mit zarter Kernmembran und meist nur einem Kernkörperchen. Das Protoplasma ist mäßig mit Eosin gefärbt und hier und da etwas feinkörnig. Stroma und Blutgefäße zeigen keine Besonderheiten; in Lymph- und Blutgefäßen findet sich nirgends Colloid.

Kaninchen 12.

[A. S. P. 37. Leipziger Kaninchen (1. Sendung), 28 Tage in Basel, 980 g. Thyr. 0,059 g. Blut stark atropinizid.]

Bei Durchsicht der Schnittserie erkennt man schon bei Lupenvergrößerung den geringen Gehalt an colloidhaltigen Follikeln. Der größte Teil der Schilddrüse wird eingenommen von kleinsten, fast völlig leeren Follikeln von rundlicher oder ovaler Form mit einem mittleren Durchmesser von 40—50 μ. Das Epithel ist einschichtig, ziemlich hoch kubisch; die Zellgrenzen sind meist nicht erkennbar. Die großen rundlichen Kerne sind 1/4—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt mit undeutlichem Kernkörperchen und feiner Kernmembran. Das Follikellumen ist sehr eng, vielfach gar nicht erkennbar. Colloidhaltige Follikel sind nur selten und an der Peripherie der Schilddrüse; sie erreichen im Maximum eine Größe von 100—120 μ, das Colloid ist nur wenig mit Eosin gefärbt und fast durchwegs von kleinen und größeren Vakuolen durchsetzt. Das Stroma und die Gefäße zeigen keine Besonderheiten; nirgends colloidhaltige Massen nachweisbar, weder im Stroma, noch in Blut- und Lymphgefäßen.

Kaninchen 13. M. B. 704. 1911.

[A. S. P. 38. Basler Kaninchen (geb. im Institut, Herkunft der Eltern unbekannt) 2300 g. Thyr. 0,18 g. Blut nicht atropinizid.]

Auf der ganzen Schnittserie ist die Zusammensetzung aus kleinen, rundlichen Follikeln auffallend, wobei man bei Lupenvergrößerung fast nirgends Colloid erkennt. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt im großen und ganzen das Bild der Lupenbetrachtung. Die runden Follikel messen im Mittel 40—50 μ und sind durchwegs mit einem hohen, einschichtigen, kubischen Epithel bekleidet. Die Kerne sind meist ziemlich groß, rundlich, ziemlich chromatinreich, mit feiner Kernmembran und 1—2 Kernkörperchen. Das Protoplasma färbt sich mit Eosin mäßig stark und ist stellenweise etwas feinkörnig. Das Lumen der Follikel ist meist sehr eng, vielfach völlig leer und nur

selten mit ganz wenig, stark vakuolisiertem Colloid gefüllt. Stroma und Gefäße zeigen keine Besonderheiten; in den Gefäßen ist kein besonderer Inhalt.

Kaninchen 14.

[A. S. P. 42. Kaninchen, in der Basler Augenheilanstalt aufgezogen, 2700 g. Thyr. 0,32 g. Blut stark atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt große Ähnlichkeit mit Fall 13, nur findet man hier und da in der Peripherie vereinzelte, colloidhaltige Follikel. Die Größe der Follikel, die Epithelverhältnisse, Stroma und Gefäße sind vollkommen gleich.

Kaninchen 15.

[A. S. P. 45. K., im Basler phys. Inst. aufgezogen (Eltern unbekannter Herkunft), 4200 g. Thyr. 0,36 g. Blut nicht atropinizid.]

Die Untersuchung der Schnittserie zeigt durchweg bei Lupenbetrachtung kleine Follikel, von denen allerdings eine große Zahl eosinrotes Colloid aufweist. Die kleinen Bläschen messen im Mittel 40 bis 50 μ, die größeren 80—100 μ. In allen Bläschen findet man ein ziemlich hohes, einschichtiges, kubisches Epithel ohne erkennbare Zellgrenzen. Die Kerne sind ziemlich groß und rundlich, $1/4$—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt, mit deutlicher Kernmembran, feinem Chromatinnetz und 1—2 Kernkörperchen. Das Protoplasma ist mäßig eosinrot, das Colloid färbt sich stark mit Eosin und weist fast durchweg eine Reihe meist peripher gestellter Vakuolen auf. Gefäße und Stroma zeigen keine Besonderheit.

Kaninchen 16. M. B. 756. 1911.

[A. S. P. 40. Leipziger K. (1. Sendung), 2 Monate in Basel, 750 g. Thyr. 0,06 g. Blut gut atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt eine Reihe prall mit Colloid gefüllter Follikel, die namentlich in den peripheren Teilen kräftig ausgebildet sind, sich aber auch im Zentrum der Thyreoidealappen nachweisen lassen. Zwischen den colloidführenden Follikeln liegen in meist geringer Zahl rundliche, z. T. völlig leere oder kaum gefüllte Bläschen, mit einem mittleren Durchmesser von 40—60 μ, während die colloidhaltigen Follikel 100—120 μ messen. Das Colloid ist überall stark eosinrot, mit wenig Retraktionserscheinungen; selten findet man eine größere, zentrale Vakuole. Das Epithel in den leeren Follikeln ist einschichtig, hoch kubisch, in den colloidhaltigen Follikeln etwas abgeplattet. Die Kerne sind mittelgroß, rundlich, mäßig chromatinreich; das Protoplasma wenig eosinrot. Stroma und Gefäße zeigen keine Besonderheiten.

Kaninchen 17. M. B. 774. 1911.

[A. S. P. 48. Straßburger K. (2. Sendung), 2 Wochen in Basel, 2750 g. Thyr. 0,2 g. Blut nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse weist auf der ganzen Serie einen ziemlich gleichmäßigen Bau auf. Die Follikel sind durchweg klein, rund, im Mittel 40—60 μ messend. In der Mehrzahl der Follikel findet man, meist allerdings recht wenig, eosinrotes Colloid, das stellenweise besonders in der Peripherie der Follikel kleine Vakuolen aufweist. Das Epithel ist einschichtig, kubisch, die Kerne sind ziemlich groß, rund, mit feinem Chromatinnetz, 1—2 Kernkörperchen und feiner Kernmembran. Das Protoplasma ist mäßig mit Eosin tingiert, Zellgrenzen sind sehr selten erkennbar. Die Kerne sind 1/4—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt; das Stroma und die Gefäße zeigen keine Besonderheiten.

Kaninchen 18. M. B. 774. 1911.

[A. S. P. 49. K., im Inst. aufgezogen (Eltern unbekannter Herkunft), mit Belladonnablättern gefüttert, 1700 g. Thyr. 0,056 g. Blut nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt ähnliche Bilder wie bei Kaninchen 2. Man sieht überall prall mit Colloid gefüllte, teils rundliche, teils mehr ovale Follikel, die diffus in den Schilddrüsenschnitten zerstreut sind und nur durch wenige kleinere, z. T. leere Follikel voneinander getrennt werden. Die colloidhaltigen Follikel zeigen eine mittlere Größe von 100—140 μ. Das Colloid färbt sich überall intensiv mit Eosin und zeigt nur selten eine zentrale Vakuole und periphere Retraktion. Die Follikel sind mit einem ziemlich niederen, einschichtigen, kubischen Epithel bekleidet, das meistens Zellgrenzen vermissen läßt. Die rundlichen oder ovalen Kerne sind 1/4—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt, mäßig chromatinhaltig und zeigen meist ein kleines Kernkörperchen. Das Protoplasma ist gut eosinrot, das Stroma und die Blutgefäße zeigen keine Besonderheiten.

Kaninchen 19.

[A. S. P. 50. K., im Inst. aufgezogen, (gleicher Wurf wie Nr. 18), mit Belladonnablättern gefüttert, 2000 g. Thyr. 0,09 g. Blut nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse unterscheidet sich von den bis jetzt beschriebenen wesentlich dadurch, daß zwischen den einzelnen Schilddrüsenläppchen überall ziemlich breite Stränge von Fettgewebe liegen. Die einzelnen Follikel sind durchweg rund oder oval, mit einem mittleren

Durchmesser von 40—60 μ. Ihre Zellen stellen ein einschichtiges, niedrig-kubisches Epithel dar, meist ohne Zellgrenzen. Die rundlichen oder ovalen Kerne sind $^1/_4$—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt, ziemlich chromatinreich, mit undeutlichem Kernkörperchen. Das Protoplasma färbt sich nur wenig mit Eosin. Das Colloid ist stark eosinrot, mit sehr reichlichen feinen, peripher gelegenen Vakuolen. Die Blutgefäße und das Stroma zeigen keine Besonderheiten.

Kaninchen 20. M. B. 879. 1911.

[A. S. P. 40 A. Leipziger K. (1. Sendung), 2 Monate in Basel, 1000 g. Thyr. 0,065 g. Blut stark atropinizid.]

Die kräftigen Schilddrüsenlappen zeigen überall einen gleichmäßigen Aufbau und bestehen aus runden, 40—60 μ messenden, fast durchweg colloidhaltigen Follikeln mit einem ziemlich stark abgeplatteten, einschichtig-kubischen Epithel mit ziemlich chromatinreichen, rundlichen oder ovalen Kernen, die $^1/_4$—$^1/_2$ Kerndurchmesser voneinander entfernt sind. Das Protoplasma ist überall eosinrot, das Colloid ist ebenfalls durchweg gut mit Eosin gefärbt und zeigt reichlich z. T. zentrale, z. T. periphere Vakuolen. Das Stroma und die Blutgefäße weisen keine Besonderheit auf.

In der Umgebung der Schilddrüse findet sich eine Lymphdrüse mit stark erweiterten Lymphsinus.

Kaninchen 21. M. B. 879, 1911.

[A. P. S. 51. K. im Inst. aufgezogen (gleicher Wurf wie Nr. 18 und 19) 1800 g. Thyr. 0,27 g. Blut gar nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt eine regelmäßige Zusammensetzung aus rundlichen, im Mittel 50—70 μ messenden, colloidhaltigen Follikeln. Das Colloid ist meist intensiv eosinrot, aber mit sehr reichlichen, größeren und kleineren, bald peripher, bald zentral gelegenen Vakuolen. Das Epithel ist einschichtig, mittelhoch, kubisch. Zellgrenzen sind selten erkennbar, die Kerne sind z. T. rund, z. T. oval, mit mittlerem Chromatingehalt. Das Protoplasma ist stark eosinrot, Stroma und Gefäßapparat zeigen keine Besonderheit.

Kaninchen 22. M. B. 879. 1911.

[A. S. P. 52. K. aus Kolmar (1 $^1/_2$ Monate in Basel), 2200 g. Thyr. 0,09 g. Blut stark atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt fast überall einen gleichmäßigen Aufbau. Die Schilddrüsenlappen bestehen aus sehr dicht gelagerten, rundlichen oder ovalen kleinen Follikeln mit einem mittleren Durchmesser von

40 μ. Die Follikel sind fast durchweg leer; nur ganz selten sieht man etwas eosinrot gefärbtes Colloid. Das Epithel ist überall hoch kubisch, Zellgrenzen sind nicht erkennbar. Die Kerne sind groß, 1/4—1/2 Kerndurchmesser voneinander entfernt, meist mit 1 Kernkörperchen, geringem Chromatingehalt und deutlicher Kernmembran. Das Protoplasma ist mäßig mit Eosin tingiert; das Stroma und die Gefäße zeigen keine Besonderheit.

Kaninchen 23. M. B. 912. 1911.

[A. S. P. 54. Straßburger K. (2. Sendung), 1 Monat in Basel, 2700 g. Thyr. 0,21 g. Blut gar nicht atropinizid.]

Die Thyreoidea zeigt überall einen gleichmäßigen Aufbau. Die ziemlich großen Schilddrüsenläppchen bestehen aus dicht gelagerten, kleinen, rundlichen Follikeln mit einem mittleren Durchmesser von 40—50 μ. Das Epithel ist überall einschichtig, kubisch, ziemlich hoch; Zellgrenzen sind fast nirgends erkennbar. Die Kerne sind ziemlich groß, rund, 1/4—1/2—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt. Ihr Chromatingehalt ist gering. Häufig findet sich ein kleines Kernkörperchen. Das Protoplasma ist wenig eosinrot; das Lumen der Follikel ist meist sehr eng; in demselben liegt eine geringe Menge eines vielfach von Vakuolen durchsetzten eosinroten Colloides. Nur ganz selten sieht man etwas größere Follikel mit mehr Colloid. Die Gefäße und das Stroma zeigen keine Besonderheit.

Kaninchen 25. M. B. 912. 1911.

[A. S. P. 40 C. Leipziger K. (1. Sendung), 2 1/3 Monat in Basel, 1020 g. Thyr. 0,07 g. Blut stark atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt auf sämtlichen Schnitten sehr reichlich prall mit stark eosinrotem Colloid gefüllte Follikel mit einem Durchmesser von 70—100 μ. Das Colloid zeigt an den peripheren Partien eine feine Vakuolenreihe. Das Epithel ist vielfach etwas abgeplattet, einschichtig, kubisch; die Zellkerne z. T. ziemlich klein, längsoval dunkel, z. T. etwas größer, rund und heller. Sie stehen dicht, 1/4—1/2 Kerndurchmesser voneinander entfernt, mit meist einem Kernkörperchen. Protoplasma mäßig eosinrot, das Stroma und die Blutgefäße ohne Besonderheit.

Kaninchen 27. M. B. 1182. 1911.

[A. S. P. 58 A. Leipziger K. (2. Sendung), 2 Tage in Basel, 1100 g. Thyr. 0,07 g. Blut nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse besteht überall aus ziemlich reichlichen, prall mit Colloid gefüllten, rundlichen bis ovalen Follikeln, die stets durch

kleine, fast leere oder leere Follikel voneinander getrennt werden. Die größeren Follikel messen im Mittel 100—200 μ, die kleineren 40—60 μ. Das Colloid färbt sich fast durchweg gut mit Eosin und zeigt fast überall in der Peripherie der Follikel einen Kranz kleiner Vakuolen. Das Epithel ist überall einschichtig, kubisch, in den leeren Follikeln etwas höher; Zellgrenzen sind kaum erkennbar. Die runden Zellkerne stehen $^1/_4$—$^1/_2$ Kerndurchmesser entfernt voneinander. Die Kerne sind mäßig chromatinreich, vielfach mit einem Nukleolus; das Protoplasma färbt sich ziemlich intensiv mit Eosin, das Stroma und die Gefäße zeigen keine Veränderungen.

Kaninchen 29. M. B. 1179. 1911.

[A. S. P. 79 B. K. im Institut aufgezogen (Herkunft der Eltern unbekannt) 2 Monate alt. 820 g. Thyr. 0,08 g. Blut gut atropinizid.]

Die Schilddrüse läßt stellenweise schon bei Lupenvergrößerung in ihrem Stroma etwas Fettgewebe erkennen. Sie zeigt einen ziemlich gleichmäßigen Aufbau aus meist ziemlich großen, rundlichen, im Mittel 120—150 μ messenden Follikeln, die mit mäßig eosinrotem Colloid gefüllt sind, in dem man sehr reichlich bald peripher, bald zentral Vakuolen sieht. Zwischen diesen colloidhaltigen Follikeln sieht man in geringerer Zahl kleinere, selten ganz leere Follikel. Das Epithel ist überall einschichtig, kubisch; Zellgrenzen undeutlich, die Zellkerne rund, mittelgroß, mäßig chromatinreich. Das Stroma zeigt, mit Ausnahme des oben genannten Fettes, keine Besonderheiten. Die Gefäße sind o. B.

Kaninchen 30. M. B. 1911. p. 1182.

[A. S. P. 59 C. K. im Inst. aufgezogen, ca. 2 Monate alt (anderer Wurf wie 29), 1550 g. Thyr. 0,08 g. Blut sehr stark atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt einen ziemlich unregelmäßigen Aufbau. In den peripheren Partien wiegen mittelgroße, prall mit Colloid gefüllte Follikel vor, während die zentralen Partien der Schilddrüse mehr von soliden Bläschen eingenommen werden. Die colloidhaltigen Follikel zeigen einen mittleren Durchmesser von 80—100 μ, die kleinen nur 40—50 μ. Das Colloid ist meist intensiv eosinrot, mit meist wenig teils zentral, teils peripher gelegenen Vakuolen. Das Epithel ist einschichtig, kubisch, ohne deutliche Zellgrenzen. Die runden, ziemlich chromatinreichen Kerne sind dichtstehend. Das Protoplasma färbt sich mäßig mit Eosin. Das Stroma und die Blutgefäße weisen keine Besonderheit auf, namentlich keinen colloidähnlichen Inhalt.

Kaninchen 32. M. B. 1177. 1911.

[A. S. P. 59 D. Leipziger K. (2. Sendung), 6 Tage in Basel, 1200 g. Thyr. 0,08 g. Blut gar nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt ein etwas ungleichmäßiges Bild. Neben einer Reihe mittelgroßer, gut colloidhaltiger Follikel erkennt man ziemlich reichlich kleinere, z. T. fast leere Bläschen. Die kleinen Bläschen messen 40—60 μ, die größeren im Mittel 80—100 μ. Man erkennt überall ein ziemlich hohes, einschichtiges, kubisches Epithel, mit ziemlich großen, runden, wenig chromatinreichen Kernen, die meistens $^1/_2$—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt sind. Das Protoplasma meist wenig mit Eosin gefärbt, ebenso das Colloid, das vielfach größere und kleinere Vakuolen aufweist und z. T. merkwürdig wässerig aussieht. Das Stroma und die Gefäße ohne Besonderheiten.

Kaninchen 33. M. B. 1178. 1911.

[A. S. P. 64 A. Leipziger K. (3. Sendung), 1 Tag in Basel 280 g. Thyr, 0,24 g. Blut nicht atropinizid.]

Die Schilddrüse ist durchweg zusammengesetzt aus kleinen rundlichen oder ovalen Follikeln mit einem mittleren Durchmesser von 40—60 μ. In den Follikeln findet man überall spärliches, nur wenig mit Eosin sich färbendes, von großen Vakuolen durchsetztes Colloid. Das Epithel ist durchweg hoch,.kubisch, mit großem, runden Kern und ziemlich schwach rot gefärbtem Protoplasma. Das Stroma und die Blutgefäße zeigen keine Besonderheiten.

Kaninchen 34. M. B. 1178. 1911.

[A. S. P. 65. K. aus Basler Augenheilanstalt (mit Belladonnablättern gefüttert), 1800 g. Thyr. 0,12 g. Blut stark atropinizid.]

Die Schilddrüse besteht überall aus meist kleinen Follikeln, die wenig, meist auffallend helles und von zahlreichen großen Vakuolen durchsetztes Colloid enthalten. Die Follikel, meist rund oder oval mit einer mittleren Größe von 40—60 μ, enthalten ein hohes, kubisches Epithel, meist ohne erkennbare Zellgrenzen. Die Kerne mittelgroß, $^1/_2$—1 Kerndurchmesser voneinander entfernt, sehr chromatinarm; hie und da kleine Kernkörperchen. Das Protoplasma z. T. etwas feinkörnig, wenig intensiv mit Eosin sich färbend, das Stroma und die Gefäße ohne Besonderheiten.

Kaninchen 36. M. B. 1182. 1911.

[A. S. P. 61 B. K. im Inst. aufgezogen (Eltern unbekannter Herkunft), 3 Wochen alt. 227 g. Thyr. 0,06 g. Blut ein wenig atropinizid.]

Die Schilddrüse besteht überall aus sehr kleinen, leeren oder doch sehr wenig mit Colloid gefüllten Follikeln. Das Epithel ist überall einschichtig, ziemlich hochkubisch und zeigt ziemlich große, runde, mäßig chromatinreiche Kerne, vielfach mit einem Kernkörperchen. Die Kerne sind $^1/_4$—$^1/_2$ Kerndurchmesser voneinander entfernt. Das Protoplasma ist wenig mit Eosin gefärbt. Das Colloid ist, wie gesagt, nur sehr spärlich vorhanden, mäßig eosinrot mit nur wenigen Retraktionserscheinungen. Gefäße und Stroma zeigen keine Besonderheit.

Kaninchen 39. M. B. 1421.

[A. S. P. 67 A. Sundgauer K. (gekauft in Basel), 1250 g. Thyr. 0,08 g. Blut schwach atropinizid.]

Die Schilddrüse zeigt durchweg einen recht gleichmäßigen Aufbau, indem sie sich aus fast durchweg colloidhaltigen, rundlichen Follikeln zusammensetzt, die einen mittleren Durchmesser von 40—50 μ zeigen. Die Follikel sind überall von einem einschichtigen, kubischen Epithel bekleidet, dessen Zellgrenzen fast nirgends erkennbar sind. Die mittelgroßen, runden Kerne sind mäßig chromatinreich, zeigen vielfach ein kleines Kernkörperchen und sind $^1/_4$—$^1/_2$ Kerndurchmesser voneinander entfernt. Das Protoplasma ist mäßig eosinrot. Das Colloid ist intensiv eosinrot und von einer geringen Zahl meist kleiner Vakuolen durchsetzt. Stroma und Blutgefäße zeigen keine Besonderheiten.

Kaninchen 43. M. B. 533. 1912.

[A. S. P. 68 D. K. im Inst. aufgezogen, geb. 18. XII. 1911. (Vater unbekannter Herkunft, aus Versehen Blut nicht untersucht; Mutter: Kaninchen aus Inst.-Zucht; ihr Blut nicht atropinizid.) 1420 g. Thyr. 0,073 g. Blut atropinizid.]

Bei Lupenvergrößerung erkennt man fast in allen Follikeln Colloid. Die Follikel zeigen etwas wechselnde Größe, sie variieren zwischen 40—60—100 μ. Ihre Epithelien sind meist niedrig, kubisch; Zellgrenzen sind kaum erkennbar. Die Kerne, die einen mittleren Chromatingehalt zeigen, sind um den $^1/_4$ bis den ganzen Kerndurchmesser voneinander entfernt. Das Protoplasma färbt sich

mäßig mit Eosin, ebenso das Colloid, das in mittlerer Zahl bald zentral, bald peripher gelagert, meist kleine Vakuolen aufweist. Das Stroma und die Gefäße zeigen keine Besonderheiten.

Kaninchen 44. M. B. 530. 1912.

[A. S. P. 58 J. Leipziger K. (2. Sendung), 7 Monate in Basel, 2700 g. Thyr. 0,21 g. Blut stark atropinizid.]

Die Thyeoidea ist auffallend groß. Bei Betrachtung mit Lupe erkennt man in dem groblappig gebauten Gewebe fast nirgends colloidhaltige Follikel. Bei mikroskopischer Betrachtung bestehen die einzelnen Schilddrüsenlappen aus sehr dicht gedrängten, meist runden, kleinen, im Mittel 40—60 μ messenden Follikeln mit einem einschichtigen, ziemlich hohen, kubischen Epithel, das Zellgrenzen fast nirgends erkennen läßt. Die mittelgroßen, rundlichen Kerne sind um $^1/_4$—$^1/_2$ Kerndurchmesser voneinander entfernt. Die Kerne zeigen deutliche Kernmembran, gut ausgesprochenes Chromatinnetz und meistens 1, seltener 2 Kernkörperchen. Das Protoplasma ist stark eosinrot (Hämalaum-Eosinfärbung) und stellenweise fein gekörnt. Ein Lumen fehlt häufig den Follikeln; hingegen erkennt man doch, wenn auch in sehr kleinen Tropfen, in den Follikeln, etwas häufiger Colloid, als man zunächst nach dem Lupenbilde erwarten konnte. Das Colloid färbt sich gut mit Eosin und zeigt ganz selten Vakuolenbildung. Das Stroma und die Blutgefäße zeigen keine Besonderheiten. Die Epithelkörperchen sind im Vergleich zur Thyreoidea ziemlich klein und bestehen vorzugsweise aus wasserhellen Zellen.

Kaninchen 45. M. B. 531. 1912.

[A. S. P. 60 D. — K. geb. im Inst. am 20. VIII. 1911 (Eltern nicht untersucht. Mutter von Straßburg, Bock von Gundeldingen bezw. Baselland), 2750 g. Thyr. 0.14 g. Blut nicht atropinizid.]

Thyreoidea zeigt bei Lupenvergrößerung fast überall colloidhaltige Follikel, die allerdings nirgends größere Dimensionen erreichen. Die mittlere Größe der teils rundlichen, teils etwas unregelmäßig gestalteten Follikel beträgt 80—120 μ. Das Epithel der Follikel ist einschichtig, hochkubisch. Die Kerne sind mittelgroß, meist rund, mit deutlicher Kernmembran und deutlichem Chromatingerüst und meist 1 seltener 2 Kernkörperchen. Die Kerne stehen um $^1/_4$ bis $^1/_2$ Kerndurchmesser voneinander entfernt. Zellgrenzen sind meistens undeutlich; das Protoplasma tingiert sich meist intensiv mit Eosin. Das Colloid ist im Hämalaun-Eosin-Präparat dunkelrot, mit

einer Reihe kleiner, runder, meist peripher gelagerter Vakuolen. Im Stroma fällt der relativ reichliche Gehalt an Fettzellen auf; die Gefäße zeigen keine Besonderheit.

Wie sich aus vorstehenden Protokollen ergiebt, zeigten die untersuchten Schilddrüsen z. T. das Bild der Berglanddrüsen, z. T. dasjenige der Tieflanddrüsen, Typen, die vornehmlich durch Langhans und Aschoff mit ihren Mitarbeitern aufgestellt wurden. Übergänge, bezw. Bilder von weniger ausgesprochenem Typus kommen daneben vor. Aber es fehlt eine sichere Beziehung dieser Befunde zu dem Verhalten des Blutes dem Atropin gegenüber und zwar ist dies auch bei den als typisch sich darstellenden Vertretern der beiden erwähnten Formen der Fall. In einzelnen Fällen kann man sogar feststellen, daß mit gleichem mikroskopischem Bilde der Thyreoidea eine völlig verschiedene Blutbeschaffenheit einhergeht und umgekehrt. Für ersteres sei auf die Fälle Nr. 2 und Nr. 4 hingewiesen. Die Tiere sind gleicher Provenienz (Straßburg) und sehr wahrscheinlich vom gleichen Wurfe; sie kamen miteinander in Basel an, wurden in gleicher Weise gefüttert und am 15. bzw. 17. Tage nach ihrer Ankunft getötet. Die Thyreoideae zeigen im allgemeinen den Berglandcharakter, jedoch mit relativ reichlichem Colloidgehalt in vielen Follikeln; wie die Protokolle ergeben, war ein irgendwie erheblicher Unterschied im mikroskopischen Bilde der beiden Drüsen nicht festzustellen.

Dagegen wirkte das Blut der beiden Tiere durchaus verschieden auf Atropin. Es vermochte 1 ccm des Serum von Nr. 4 2 mg zugesetzten Atropins im Laufe von 2 Stunden so stark zu verändern daß dies Atropinserum total unwirksam auf eine empfindliche Katzenpupille geworden war; $2^1/_2$ mg Atropin, in die Vena jugularis des Tieres gebracht, konnten den Herzvagus nur wenige Minuten lähmen, so daß 5 Minuten nach dieser Injektion eine Reizung des. N-vagus wieder die volle Hemmungswirkung auf das Herz entfaltete Das Blut des Tieres Nr. 2 zeigte das gerade Gegenteil. Es wurde mit dem Serum dieses Tieres durch Zusatz von Atrop. sulf. ein Atropinserum bereitet, das in 1 ccm nur 0,00005 g, d. h. $^1/_{20}$ mg Atropin enthielt; ca. 1 Stunde (54 Min.) nach Bereitung wurde einem Kaninchen (gleicher Provenienz und gleicher Blutbeschaffenheit) $^1/_2$ ccm dieses Atropinserum, enthaltend 0,000025 g (= $^1/_{40}$ mg) in die Vena jugularis injiziert. Dies genügte, um den Herzvagus dieses Tieres eine geraume Zeit seiner Wirksamkeit zu berauben. Denn erst 21 Minuten

nach dieser minimalen Gabe konnte eine eben merkliche Verlangsamung des Herzschlages durch faradische Reizung des N. Vagus erzielt werden; die Verlangsamung betrug nur 11 Proz. der anfänglichen Pulszahl, während die Reizung des N. Vagus mit dem gleichen faradischen Strom vor der Injektion des Atropinserum die Pulszahl um 40 Proz. des anfänglichen Wertes herabgesetzt hatte. Von dem gleichen Atropinserum wurden $16^1/_2$ Stunden nach der Bereitung 0,1 ccm, enthaltend 0,000005 g, d. h. $^1/_{200}$ mg Atrop. sulf. einer Katze ins Auge geträufelt; nach 1 Stunde 10 Min. war die Pupille des betr. Auges maximal weit und blieb so bis ca. 8 Stunden nach der Instillation. Die Wirkung dieses Blutes (Nr. 2) bezw. dieses Serum auf Atropin war also praktisch gleich Null, und ebenso verhielt sich, wie aus obigem hervorgeht, dem Atropin gegenüber das Blut des Tieres, welches für den Vagusversuch mit dem Atropinserum von Nr. 2 diente. Denn um eine erhebliche Lähmung des Herzvagus zu erzielen, waren nur $^1/_{40}$ mg Atropin nötig; dies ist nur möglich, wenn die atropinzerstörende Kraft des Blutes völlig fehlt (vgl. dafür Metzner l. c. 6). Die Thyreoidea dieses Tieres, welches wir mit der gleichen Sendung wie die Nr. 2 und 4 aus Straßburg erhalten und 2 Wochen nach der Ankunft, am gleichen Tage wie Nr. 2 zum Versuche verwendet hatten, trug die Nr. 3. Das Protokoll ergiebt, daß das mikroskopische Bild demjenigen von Nr. 2 und 4 sehr stark gleicht, nur war der Colloidgehalt etwas geringer.

Es liegen also hier 2 Schilddrüsen von ganz gleicher Beschaffenheit (Nr. 2 und 4) vor, daneben eine dritte von sehr ähnlicher Struktur (Nr. 3); dennoch verhält sich das Blut der Träger der Drüsen Nr. 2 und 4 vollständig entgegengesetzt, und auch das Blut des Tieres Nr. 3, dessen Thyreoidea doch der Drüse Nr. 4 außerordentlich ähnlich ist, wirkt ebensowenig atropinzerstörend, wie das von Nr. 2.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Thyreoidea Nr. 13 und 14. Beide Drüsen geben unter dem Mikroskope ein gleiches Bild, aber das Blut des Trägers von Nr. 13 zeigte sich sowohl beim Vagusversuch als auch bei der Prüfung an der Katzenpupille vollständig wirkungslos auf Atropin, das Blutserum des Kaninchens dagegen, welches die Schilddrüse Nr. 14 lieferte, war stark atropinizid. Denn während 0,1 ccm eines Atropinserum von Nr. 13 mit 0,000005 g Atrop. sulf. 12 Tage nach der Bereitung noch stark wirksam auf die Pupille waren, vermochte das Serum von Nr. 14 pro ccm in ca. 4 Stunden 0,0005 g d. h. $^1/_2$ mg Atrop., so zu zerlegen, daß es seine Wirkung auf die Katzenpupille vollständig eingebüßt hatte.

Das gleiche Resultat liefert die Vergleichung von Nr. 30 und 32; bei beiden das Bild einer Thyreoidea von sehr unregelmäßigem Aufbau, übereinstimmend in Follikelgröße, Colloidfüllung und Epithelbeschaffenheit; dagegen das Blut des Trägers von Nr. 30 stark atropinizid wirkend, dasjenige des Trägers von Nr. 32 dieser Fähigkeit vollständig bar. 1 ccm des Serum von Nr. 30 vermochte 0,005 g Atropin in 4 Tagen vollständig wirkungslos auf die Pupille zu machen, dagegen war von Nr. 32 ein Atropinserum, das 0,00005 g pro ccm enthielt, nach 3 Tagen noch stark wirksam auf die Katzenpupille.

Wie vorstehend angeführte Beispiele eine Beziehung der Blutbeschaffenheit zum mikroskopischen Bild der Gl. thyreoidea nicht erkennen lassen, so vermissen wir eine solche auch, wenn wir die Schilddrüsen von Tieren mit gleicher Blutbeschaffenheit vergleichen. Die Protokolle der Drüsen Nr. 43 und 44 lassen erhebliche Differenzen hervortreten in bezug auf Colloidreichtum, Follikelgröße usw.; das Blut der beiden Tiere hatte aber gleiche Beschaffenheit. Nr. 44 entstammte einem Leipziger Tiere, von dessen Blute während der 7 Monate, die es im Basler physiologischen Institut verlebte, von Zeit zu Zeit Proben aus Ohrvenen untersucht wurden und das sich stets als stark atropinizid erwies, indem 1 ccm desselben 0,005 g Atropin im Verlaufe von 22 Stunden so zu verändern vermochte, daß es fast unwirksam auf eine empfindliche Katzenpupille geworden war. Nr. 43 war in Basel geboren (18. XII. 1911, gestorben 19. III. 1912) und am Tage der Tötung erheblich jünger als Nr. 44, wies aber viel mehr Colloid auf in der Thyreoidea als das Leipziger Tier Nr. 44. Sein Blut aber war von annähernd gleicher Beschaffenheit; dreimal, nämlich am 31. I., 22. II. und am 18. III. 1912 wurde solches aus einer Ohrvene entnommen und untersucht; es vermochte in 22—24 Stunden 0,005 g Atropin pro ccm vollständig unwirksam auf die Katzenpupille zu machen.

Unsere Resultate stehen mit den Angaben von Fleischmann (l. c. 1, 2 und 3) im Widerspruch, insofern Fl. angibt, daß „nur die Tiere, welche makroskopisch oder mikroskopisch kropfige Veränderung der Schilddrüse zeigten, die hohe Atropinempfindlichkeit aufwiesen, während auch in Bern Tiere mit normalen Schilddrüsen viel weniger atropinempfindlich waren“ (l. c. 3 p. 235). Jedoch hat Fl. genauere Protokolle über den mikroskopischen Bau der Schilddrüsen nicht gegeben, sondern nur den makroskopischen Befund und auch da nur von den Berner Tieren (Tab. II), den Tabellen in l. c. 2 p. 5 beigefügt. Bei den Berliner Tieren (Tab. I) fehlt diese Angabe, und doch sind auch in dieser Tabelle I Kaninchen mit sehr verschiedenem Verhalten

des Herzvagus gegenüber Atropin enthalten. Denn in Versuch Nr. XXII lähmen 0,002 g Atropin den Herzvagus nur „4 Minuten" lang, in Nr. XIV, dagegen „über 25 Minuten"; in Nr. XXIX wirken 0,008 g Atropin „über 30 Minuter" lang, in Nr. XXI dagegen nur „11 Minuten". Es wäre nicht unwichtig, die Beschaffenheit der Schilddrüsen dieser Berliner Tiere zu kennen und mit der Blutbeschaffenheit, wie sie aus den Vagusversuchen hervortritt, zu vergleichen. Weiterhin sprechen aber eigene Versuche Fleischmanns (l. c. 2 und 3), in denen das Blut von Kaninchen vor und nach der Thyreoidektomie stets das gleiche Verhalten gegenüber dem Atropin zeigte, nicht zugunsten eines Zusammenhangs dieses Verhaltens mit der normalen oder abnormen Beschaffenheit der Schilddrüse; zumal diejenigen Befunde, wo Tiere mit atropinzerstörender Kraft des Blutes nach der Thyreoidektomie diese Blutbeschaffenheit in gleicher Stärke aufwiesen. Es sei hier nebenbei erwähnt, daß der eine von uns (M.) bei solchen Exstirpations-Versuchen, über welche derselbe noch berichten wird, zum gleichen Resultate wie Fleischmann gekommen ist, und daß er andrerseits durch Fütterung mit Thyreoidea-Tabletten die Blutbeschaffenheit von Kaninchen hinsichtlich des Verhaltens gegenüber Atropin — in vitro sowohl wie im Organismus — nicht zu ändern vermochte, indes doch die Schilddrüsen dieser Tiere die Wirkung der Tablettenfütterung unzweifelhaft erkennen ließen.

Fassen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen, so kommen wir zu dem Schlusse, daß die Verschiedenheiten, welche das mikroskopische Bild der Schilddrüse von Kaninchen verschiedener Provenienz aufweist, nicht in Beziehung zu bringen sind zu den so merkwürdigen Unterschieden, welche das Blut von Kaninchen zeigt, insofern das Serum mancher Tiere erhebliche Mengen von Atropin so zu verändern vermag, daß es seine Wirksamkeit auf Herzvagus und Pupille einbüßt, indes anderen Tieren diese Eigenschaft des Blutes abgeht oder nur in geringem Grade vorhanden ist.

Literatur.

1. Fleischmann, P., Atropinentgiftung durch Blut (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **62**, 1910, p. 518 u. ff.)

2. Fleischmann, P., Über die Resistenz gegenüber Giften bekannter chemischer Konstitution (Ztschr. f. klin. Med. **73**, 1911, p. 3/4).

3. Fleischmann, P., Die Erregbarkeit der Herznerven bei kröpfigen und schilddrüsenlosen Tieren (Verh. d. Dtsch. Kongr. f. inn. Med. **28**, 1911, p. 231 u. ff.).

4. Fleischmann, P., Zum biolgischen Nachweis kleinster Atropinmengen (Sitzg. d. Ges. d. Charité-Ärzte: Berl. klin. Wochenschrift **1911**, Nr. 3).

5. Fleischmann, P., Zur Frage der regionär verschiedenen Empfindlichkeit gegen Jod (Münch. med. Wochenschr. **1911**, Nr. 4).

6. Metzner, R., Mitteilungen über Wirkung und Verhalten des Atropins im Organismus (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **68**, 1912, p. 110 u. ff.).

XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Beiträge zur Ätiologie der Beri-Beri.

I.

Analytische Untersuchungen über den Phosphorgehalt von ernährungskranken Tieren.

Von

Hermann Wieland,

Assist. am hygien. Institut der Universität Straßburg.

In einer großen Reihe wertvoller Untersuchungen hat sich Schaumann (1) eingehend mit dem Problem der Ätiologie der Beri-Beri und der dieser Krankheit ursächlich gleichzustellenden Polyneuritis der Tiere beschäftigt; er ist zu dem Ergebnis gekommen, daß diese Erkrankungen auf mangelnde Zufuhr gewisser organischer Phosphorverbindungen in der Nahrung und eine daraus folgende Verarmung des Körpers an Phosphor zurückzuführen seien. Schaumann stützt sich dabei in erster Linie auf die Tatsache, daß eine Reihe von Nahrungsmitteln, die — ohne Zusatz anderer Nahrungsstoffe verfüttert — Beri-Beri oder ähnliche Erkrankungen hervorrufen, wie geschälter Reis oder Mais, phosphorarm sind; daß ferner andere, die an sich reichlich Phosphor enthalten, durch eine Behandlung, welche organische Phosphorverbindungen spaltet (wie z. B. längeres Erhitzen von Fleisch im Autoklaven mit Sodalösung), zur ausreichenden Ernährung untauglich werden.

Damit steht die Beobachtung im Einklang, daß eine Reihe von Stoffen, die reich an organischen Phosphorverbindungen sind, z. B. Reis- und Weizenkleie, Hefe, Stierhodenpräparate usw., imstande sind, bei den erwähnten Erkrankungen schützend, bzw. heilend zu wirken.

Nun läßt sich dagegen einwenden, daß einmal unsere Kenntnisse über den Phosphorstoffwechsel, speziell über das Phosphorminimum, so gering sind, daß wir ein Nahrungsmittel nicht ohne weiteres als zu arm an Phosphor bezeichnen dürfen. Ferner ist zu

erwägen, daß die von Schaumann angewendeten „Schutzstoffe" allesamt sehr zellreiche Nahrungsmittel sind. Als solche enthalten sie allerdings reichlich organisch gebundenen Phosphor in Phosphatiden und Nucleinen, daneben aber noch andere der Zelle eigentümliche Substanzen, die den Reservestoffen des Pflanzen- und Tierkörpers fehlen; das diesen Schutzstoffen gemeinsame charakteristische Merkmal ist also nicht nur der hohe Gehalt an organischen Phosphorverbindungen (Schaumann l. c. p. 233).

Stoffwechselversuche, die Schaumann ebenfalls zur Klärung der Frage herangezogen hat, leiden unter der bekannten Schwierigkeit aller Phosphorstoffwechselversuche; sie sind auch von Teruuchi (2) auf Grund eines größeren Beobachtungsmaterials durchaus ablehnend kritisiert worden.

Diejenige Methode, die am geeignetsten erscheint, um Licht in die Frage zu werfen, die Organanalyse, ist von Schaumann nur in einem Falle angewendet worden (l. c. p. 287.) Er untersuchte den Phosphorgehalt des Gehirns, der Blutkörperchen und des Blutserums bei gelähmten und normalen Tauben, konnte aber keinen deutlichen Unterschied feststellen.

Nun kann man von vornherein nicht erwarten, daß sich ein Phosphormangel gerade bei diesen Organen, beim Gehirn oder beim Blut geltend machen sollte; als ich daher, veranlaßt durch die große Wichtigkeit der vorliegenden Frage für die Hygiene und Pathologie der Ernährung, eine Prüfung der Schaumannschen Hypothese unternahm, hielt ich es für angezeigt, den Phosphorvorrat des ganzen Tieres im Vergleich mit gesunden Tieren zu bestimmen.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse verwendet, die in Gruppen von 6 bis 10 in großen Glasgefäßen auf trockenen Sägespänen gehalten wurden. Als einzige Nahrung diente geschälter Reis von mittlerer Qualität, der nach den Angaben Schaumanns durch wiederholtes Waschen mit Wasser und rasches Trocknen präpariert war; der Phosphorgehalt betrug 0,08—0,1 Proz. der lufttrockenen Substanz.

Aus diesem Reis wurde durch halbstündiges Erhitzen mit Brunnenwasser auf dem Wasserbad ein dicker Brei gekocht, der den Mäusen in reichlicher Menge als Futter gereicht wurde. Die Nahrungsaufnahme der Tiere war bis kurz vor dem Tode eine durchaus befriedigende.

Lähmungen wurden nicht beobachtet: höchstens in einigen Fällen ein Nachschleppen der Hinterbeine, das aber ebensowohl als Zeichen von Schwäche gedeutet werden könnte.

Dagegen traten bei einer kleineren Zahl von Tieren gegen das Ende zu spontan und beim Anfassen schwere Streckkrämpfe der Extremitäten und des Schwanzes auf, wie sie auch Stepp (3) bei seinen lipoidfrei ernährten Mäusen notiert.

Während der Fütterung, namentlich nach den ersten 8 Tagen, nahmen die Tiere erheblich an Gewicht ab; der Tod trat bei allen innerhalb von 3—4 Wochen ein. Der Sektionsbefund war stets negativ; mikroskopische Untersuchungen wurden nicht gemacht.

In Tabelle I finden sich die Fütterungsdauer (in Tagen vom Beginn der Fütterung bis zum Tod), sowie Anfangs- und Endgewicht der zu den folgenden Versuchen dienenden Mäuse zusammengestellt.

Tabelle I.

Maus Nr.	5	7	10	12	17	18	35	36	39	43	48
Anfangsgewicht in g	21	12·5	21	20·5	14·5	16	21	14·5	19	21	19
Endgewicht in g	13·5	8·5	18·5	13	10	10	15	13	15	15	12·5
Fütterungsdauer in Tag.	22	22	25	28	22	22	19	19	19	18	19

Als Vergleichstiere wurden normale Mäuse verwendet, die vorher längere Zeit mit Brot und Körnern ernährt worden waren. Diese Mäuse wurden durch Erwürgen getötet und dann wie die Leichen der durch einseitige Reisfütterung eingegangenen Tiere[1]) behandelt.

Gesamtphosphorgehalt normaler und ernährungskranker Mäuse.

Methode:

Die Leichen wurden in der üblichen Weise geöffnet und der Magendarmtraktus vom Zwerchfellende der Speiseröhre an bis zum After entfernt; dies erschien notwendig, um nicht bei der Analyse durch den verschiedenen Darminhalt gestört zu werden. Dann wurde auch noch die Schädelkapsel geöffnet, das ganze Tier grob zerstückelt und in einen gewogenen Porzellantiegel gebracht: durch eine zweite Wägung wurde das Feuchtgewicht festgestellt. Die Trockensubstanz wurde in der üblichen Weise — durch Trocknen im Trockenschrank bei 105 Grad bis zur Gewichtskonstanz — bestimmt. Hierauf wurde bei anfangs bedecktem Tiegel in der Muffel so lange

1) Diese Tiere sollen im folgenden kurz als „ernährungskranke“ Tiere bezeichnet werden.

geglüht, bis die Asche weiß war, und zur Ermittelung der Aschenmenge wieder gewogen. Die Substanz wurde dann möglichst vollständig herausgekratzt, im Achatmörser zu einem feinem Pulver zerrieben und sorgfältig gemischt.

Der Phosphorgehalt dieser Asche wurde nun entweder direkt in abgewogenen Mengen ermittelt, oder es wurde die gesamte Asche in 10 proz. Schwefelsäure gelöst, bzw. aufgeschwemmt, im Meßkolben bis zur Marke aufgefüllt und in aliquoten Teilen der Phosphor bestimmt.

In drei Fällen (bei den Mäusen Nr. 10, 18 und 51) wurde der Phosphorgehalt unter Verzicht auf die Bestimmung der Trockensubstanz und Aschenmenge [1]) in der Weise festgestellt, daß die ganzen Mäuse in frischem Zustand im Kjeldahlkolben mit Säuregemisch oxydiert wurden; dann wurde die Lösung verdünnt, in einen Meßkolben gebracht und in der gewöhnlichen Weise weiter behandelt.

Die Phosphorbestimmungen selber wurden nach Neumann durch Titration ausgeführt; fast allen ermittelten Werten liegen Doppelbestimmungen zugrunde.

Tabelle II.

A) Normale Tiere.

Maus Nr.	21	22	23	24	51
Feucht-gewicht in g	14,31	10,84	14,91	12,99	13,4
Trockensub-stanz in g	5,26	3,14	6,69	4,97	—
Aschen-menge in g	0,535-^{8}	0,376-^{6}	0,532-^{4}	0,414-^{6}	—
Gesamt-P in g	0,104-^{1}	0,076-^{4}	0,105-^{1}	0,108-^{3}	0,096-^{6}
Gesamt-P in Prozent des Feuchtgew.	**0,73**	**0,71**	**0,71**	**0,83**	**0,72**

B) Ernährungskranke Tiere.

Maus Nr.	5	7	10	12	17	18
Feucht-gewicht in g	10,58	7,36	15,8	11,71	9,03	8,63
Trockensub-stanz in g	3,3	2,11	—	3,495	2,46	—
Aschen-menge in g	0,549-^{8}	0,411	—	0,618-^{7}	0,388-^{4}	—
Gesamt-P in g	0,100-^{3}	0,078	0,116-^{4}	0,117-^{1}	0,064-^{9}	0,078-^{8}
Gesamt-P in Prozent des Feuchtgew.	**0,95**	**1,06**	**0,74**	**1**	**0,72**	**0,91**

Tabelle II zeigt die Resultate bei normalen und ernährungskranken Tieren.

Aus dem Vergleiche der beiden Tabellen geht hervor, daß der Phosphorgehalt bei den kranken Tieren prozentuell erheblich zugenommen hat. Das ist klar: Bei der raschen Abmagerung werden nämlich in erster Linie phosphorfreie oder relativ phosphorarme Körperbestandteile verbraucht (Glykogen, Fett, Muskeln) und phosphorreiche (Nerven- und Knochensystem) geschont. Eine genaue Feststellung der absoluten Abnahme des Phosphorgehaltes läßt sich leider nicht durchführen, weil eine Umrechnung der gefundenen Phosphorwerte auf das Gewicht der Mäuse zu Beginn des Versuchs dem Umstand nicht Rechnung trägt, daß die Analysen ja an Tieren ohne Darmtraktus ausgeführt wurden. Immerhin wird man bei einem oberflächlichen Überschlagen der Werte zu dem Ergebnis kommen, daß jedenfalls kein sehr erheblicher Phosphorverlust während der Fütterungszeit stattgefunden hat.

Es besteht nun freilich noch die Möglichkeit, daß eine vielleicht recht erhebliche Abnahme der organischen Phosphorverbindungen bei dem geringen Teil, den diese vom Gesamtphosphor bilden, in den Analysenresultaten nicht zum Ausdruck gekommen ist: ich hielt es daher für angezeigt, in weiteren Untersuchungen das Schicksal des organischen Phosphors bei ernährungskranken Mäusen zu verfolgen.

Die Verteilung des Phosphors bei gesunden und ernährungskranken Mäusen.

Methode:

Von einer gesonderten Bestimmung der einzelnen Gruppen organischer Phosphorverbindungen, der Phosphatide und Nucleine, wie ich sie anfangs geplant hatte, kam ich wegen der experimentellen Schwierigkeiten, die diese Methode — wenigstens für Serienuntersuchungen — ungeeignet machen, bald zurück. Dazu wäre es nämlich notwendig, die ganze Maus bei niederer Temperatur zu trocknen und in ein gleichmäßiges Pulver zu verwandeln; außerdem ist es

1) Es hatte sich nämlich im Laufe der Untersuchungen ergeben, daß das Verhältnis des Phosphorgehaltes zum Feuchtgewicht viel konstanter ist, als das zum Trocken- oder Aschengewicht. Übrigens mußte bei der getrennten Bestimmung von anorganischem und organischem Phosphor (siehe nächsten Abschnitt) ohnehin auf die Bestimmung der Trockensubstanz und Asche verzichten werden, so daß — auch um Vergleiche mit den dort gefundenen Werten zu ermöglichen — die Berechnung des Phosphorgehaltes auf feuchte Substanz zweckmäßiger erscheint.

sehr schwierig, Lipoide aus tierischem Material erschöpfend zu extrahieren.

Nach einer Reihe von Versuchen fand sich nun eine Methode, die es ermöglicht, unter Verzicht auf die getrennte Bestimmung des Lipoid- und Nucleinphosphors den organisch gebundenen Phosphor vom anorganischen getrennt zu bestimmen.

Die Methode beruht darauf, daß bei der Hydrolyse des Tieres mit Ammoniak der organisch gebundene Phosphor in wasserlösliche Verbindungen (Ammoniumsalze der Phosphorsäure, der Glyzerinphosphorsäure, der Nucleinsäuren) übergeht, während die Knochenphosphate ungelöst zurückbleiben.

Genau genommen handelt es sich um eine Trennung der Erdalkaliphosphate vom übrigen Phosphor. Alkaliphosphate werden also als organischer Phosphor mitgerechnet; andererseits können lösliche Magnesium- oder Calciumsalze mit Ammonphosphat unlösliche Verbindungen liefern. Dahin gerichtete Untersuchungen haben indes ergeben, daß diese Fehler völlig vernachlässigt werden können, zumal da Verluste, wie bei den Extraktionsverfahren, bei dieser Methode ausgeschlossen sind.

Ausführung.

Die Maus wird seziert, wobei Magen und Darm entfernt werden, gewogen und in kleinen Stückchen in ein Einschlußrohr eingefüllt. Dann wird etwa dasselbe Volumen starker Ammoniakflüssigkeit zugesetzt, wobei an der Wand der Röhre und an den Instrumenten haftende Stückchen und Blutspuren mit hinuntergespült werden. Das zugeschmolzene Rohr wird hierauf im Schießofen 16 Stunden lang bei 180 Grad gehalten.

Es empfiehlt sich, die Temperatur nicht über 200 Grad zu steigern, weil die dann sich bildenden Amide der hohen Fettsäuren nachher beim Filtrieren und Waschen Schwierigkeiten machen.

Nach dem Erkalten wird das Rohr geöffnet, wobei ein geringer Unterdruck im Innern des Rohres ausgeglichen wird; der Inhalt wird unter Spülen mit schwach ammoniakalischem Wasser in ein Becherglas gebracht. Die z. T. krystallinisch ausgeschiedenen Seifen werden nun durch Zerdrücken mit dem Glasstab und gelindes Erwärmen auf dem Wasserbad möglichst gleichmäßig in der trüben, rotbraunen Flüssigkeit zerteilt. Um ein Filtrieren dieser Lösung zu ermöglichen, werden die Seifen mit Natriumnitrat in Substanz ausgesalzen; dann wird auf dem Wasserbad solange erhitzt, bis die an der Oberfläche schwimmenden Seifen zu schmelzen beginnen und durch Kneten mit dem Glasstab zu einem Klumpen vereinigt werden

können; auf diese Weise erhält man mit Leichtigkeit ein klares, hellgelbes Filtrat. Zum Waschen werden die Seifen durch Erwärmen mit destilliertem Wasser in Pseudolösung gebracht und wieder ausgesalzen; bei allen diesen Maßnahmen muß die Reaktion — eventuell durch Zusatz von ein paar Tropfen Ammoniak — alkalisch gehalten werden. Wenn das Waschwasser farblos abläuft, läßt man abtropfen, löst die Seifen in 95 prozentigem Alkohol, filtriert — eventuell unter Zurückgießen — durch dasselbe Filter in ein frisches Gefäß und wäscht Röhre, Becherglas und Filter mit heißem Alkohol völlig seifenfrei (Fraktion C). Dann wird mit reinem Wasser nachgewaschen und das Waschwasser mit dem ersten Filtrat vereinigt.

Diese Fraktion (B) enthält den ganzen ehemals organisch gebundenen Phosphor; sie wird — eventuell nach Einengen auf dem Wasserbad — in einen Meßkolben übergeführt und auf ein bestimmtes Volumen gebracht.

Zur Bestimmung der anorganischen Phosphate werden die Knochen jetzt in heißer 2 proz. Salzsäure gelöst und durch das alte Filter in einen Meßkolben filtriert (Fraktion A); auf dem Filter bleibt eine kleine Menge einer bräunlichen Substanz, die Fettsäuren aus der Markhöhle.

Die Phosphorbestimmungen wurden nun — ebenfalls stets mit Kontrollanalysen — in folgender Weise ausgeführt:

Aliquote Teile von Fraktion A (anorganische Phosphate) wurden unter Zusatz von ein paar Kubikzentimetern Säuregemisch gekocht, um die Salzsäure zu entfernen und etwa noch vorhandene organische Substanz zu zerstören; der weitere Analysengang war der gebräuchliche.

Bei Fraktion B (organische Phosphorverbindungen) wurden die zur Analyse bestimmten Mengen zuerst vorsichtig auf ein kleines Volumen eingedampft und der Rückstand mit reiner Schwefelsäure verascht; hierbei ist zu beachten, daß man vor der Ausfällung mit Ammoniummolybdat noch eine kleine Menge Säure zusetzen muß.

In den meisten Fällen wurde noch der Rückstand der Seifenfraktion (C) und manchmal auch das Filter auf Phosphor untersucht, sie wurden in der Regel phosphorfrei gefunden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen finden sich in Tabelle III zusammengestellt.

Aus den Tabellen geht hervor, daß bei den mit Reis ernährten Tieren der Durchschnitt des organisch gebundenen Phosphors sich prozentuell — und natürlich auch absolut — vermindert hat.

Diese Phosphorabnahme ist sicher z. T. als sekundär, d. h. als eine Folge des Zellabbaus aufzufassen, wie sie bei allen Prozessen sich zeigt, die Organeiweiß (Muskeln, große Drüsen) zur Einschmelzung

Tabelle III.

A) Normale Tiere.

Maus Nr.	41	49	50	52	54
Feucht-gewicht in g	16,07	11,185	15,09	9,545	13,18
Anorgan-P Gesamt-menge in g	0,051-^{2}	0,049-^{7}	0,079	0,037-^{3}	0,057-^{1}
Anorgan-P in Proz. des Feuchtgew.	0,32	0,45	0,52	0,39	0,43
Organ-P Gesamt-menge in g	0,026-^{7}	0,023-^{2}	0,027-^{7}	0,018-^{7}	0,026-^{1}
Organ-P in Proz. des Feuchtgew.	**0,17**	**0,21**	**0,18**	**0,2**	**0,2**

B) Ernährungskranke Tiere.

Maus Nr.	35	36	39	43	48
Feucht-gewicht in g	13,2	10,95	12,83	12,91	10,95
Anorgan-P Gesamt-menge in g	0,072	0,061-^{8}	—	0,091-^{4}	0,072-^{7}
Anorgan-P in Proz. des Feuchtgew.	0,55	0,56	—	0,71	0,66
Organ-P Gesamt-menge in g	0,019-^{4}	0,019-^{4}	0,022-^{1}	0,021-^{5}	0,018-^{5}
Organ-P in Proz. des Fruchtgew.	**0,15**	**0,18**	**0,17**	**0,17**	**0,17**

bringen; für die Inanition hat dies vor allem Grund (4) gezeigt. Ob außerdem noch unmittelbar eine Verminderung des Phosphorgehaltes auftritt, die auf Rechnung einer ungenügenden Phosphorzufuhr zu setzen wäre — unabhängig vom Stickstoffverlust des Körpers —, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden; die Phosphorabnahme als Todesursache aufzufassen, erscheint aber deshalb gewagt, weil wir bei einigen der kranken Tiere Phosphorwerte finden, die denen gesunder Tiere gleichkommen oder sie sogar übertreffen: von einer wirklichen Phosphorverarmung des Organismus kann also nicht die Rede sein.

Auf die letzte Arbeit Funks (5), der im Gehirn polyneuritischer Tauben eine — übrigens geringe — Abnahme des Phosphatidgehaltes festgestellt hat, möchte ich hier noch nicht näher eingehen; möglicher-

weise handelt es sich doch auch hier nur um eine Folge der Inanition, wie in den Versuchen Paladinos (6).

Seit dem Beginn meiner Untersuchungen sind nun eine Reihe von Arbeiten erschienen, die sich mit der Frage nach der Natur des Beri-Beri-Schutzstoffs befassen (Chamberlain und Vedder [7], Funk [8], Teruuchi [l. c.], Toyama [9] u. a.); sie alle finden als wirksames schützendes Prinzip der Reiskleie eine phosphorfreie Substanz, was ebenfalls entschieden gegen die Schaumannsche Hypothese spricht.

Mit ein paar Worten möchte ich noch die Festigkeit des Grundsatzes streifen, auf dem die Phosphortheorie Schaumanns ruht, daß nämlich der Tierkörper nicht imstande sei, Phosphate zur Synthese organischer Phosphorverbindungen zu verwenden. Diese Frage ist noch nicht endgültig entschieden (vgl. das Sammelreferat von v. Wendt [10]); jedoch haben zwei in diesem Jahre erschienene Arbeiten (Abderhalden [11] und Fingerling [12]) die Möglichkeit der Synthese recht wahrscheinlich gemacht.

Zusammenfassung.

1. Die Hypothese Schaumanns, nach der ein Mangel an organisch gebundenem Phosphor in der Nahrung eine Phosphorverarmung des Körpers und dadurch Beri-Beri hervorrufen sollte, wird auf Grund einer Reihe analystischer Untersuchungen an ernährungskranken Mäusen unwahrscheinlich gemacht.

2. Es wird eine Methode zur gesonderten Bestimmung von anorganischem und organischem Phosphor in tierischem Material angegeben.

Literatur.

1. Schaumann, H., Die Ätiologie der Beri-Beri unter Berücksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels. Beihefte zum Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, 1910, Beiheft 8.

2. Teruuchi, Yutako, Über die Ätiologie der Beri-Beri unter besonderer Berücksichtigung der Schaumannschen Phosphormangeltheorie. Autoreferat in Oppenheimers Zentralblatt, Bd. XI, p. 719, 1911.

3. Stepp, Wilhelm, Exper. Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide für die Ernährung. Zeitschr. für Biologie, Bd. 57, p. 135, 1911.

4. Grund, Organanalytische Untersuchungen über Stickstoff- und Phosphorstoffwechsel und ihre gegenseitigen Beziehungen. Zeitschr. f. Biol., Bd. 54, H. 4—5, p. 173, 1910.

5. Funk, Casimir, The effect of a diet of polished rice on the nitrogen and phosphorus of the brain. Journ. of physiol., vol. 44, p. 50, 1912.

6. Paladino, Raffaele, Ob und wie die Bestandteile der Gehirnsubstanz sich bei normalen und Hungertieren verhalten. Bioch. Zeitschr., Bd. 38, p. 443, 1912.

7. Chamberlain und Vedder, A contribution to the etiology of Beriberi. Philipp. Journ. Science, Bd. VI, H. 3, Abt. B, p. 251, 1911. zit. nach Oppenh. Zentralbl. XII, p. 505, 1912.

8. Funk, Casinir, On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. Journ. of physiol. vol. 43, p. 395, 1911/12.

9. Toyama, Chemische Studien über eine organische Säure in Reiskleie. Japan. Zeitschr. für Verdauungskrankheiten, Bd. 11, Heft 1, 1912.

10. v. Wendt, Mineralstoffwechsel in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie Bd. IV, 1. Hälfte.

11. Abderhalden, E., Fütterungsversuche mit vollständig abgebauten Nahrungsstoffen. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 77, p. 22, 1912.

12. Fingerling, G., Die Bildung von organischen Phosphorverbindungen aus anorganischen Phosphaten. Bioch. Zeitschr., Bd. 38, p. 448, 1912.

Analysen-Belege.

Reis.

Probe A.

Frischer Reis.

P-Gehalt.

$$\left.\begin{array}{l}5\text{ g verbr. }10{,}5\\ 5\text{ g}\quad„\quad 10{,}1\end{array}\right\}10{,}3\text{ ccm }\frac{n}{2}\text{ Na OH; entspr. }0{,}005\text{-}^{7}\text{ g P;} = 0{,}11\text{ Proz. P.}$$

Wasser-Gehalt.

4,391 g Reis verlieren 0,671 g an Gewicht; Wassergehalt = 15,3 Proz., P-Gehalt auf Trockensubstanz berechnet = 0,135 Proz. P.

Derselbe Reis, gewässert, lufttrocken.

P-Gehalt.

$$\left.\begin{array}{l}5\text{ g verbr. }8{,}0\\ 5\text{ g}\quad„\quad 8{,}2\end{array}\right\}8{,}1\text{ ccm }\frac{n}{2}\text{ Na OH; entspr. }0{,}004\text{-}^{5}\text{ g P;} = 0{,}091\text{ Proz. P.}$$

Wassergehalt.

3,859 g Reis verlieren 0,778 g an Gewicht; Wassergehalt = 20,2 Proz. P-Gehalt auf Trockensubstanz berechnet = 0,11 Proz. P.

Probe B.

Gewässerter, lufttrockener Reis.

$$\left.\begin{array}{l}8\text{ g verbr. }11{,}9\\ 8\text{ g}\quad„\quad 12{,}15\end{array}\right\}12{,}025\text{ ccm }\frac{n}{2}\text{ Na OH; entspr. }0{,}006\text{-}^{7}\text{ g P;} = 0{,}083\text{ Proz. P.}$$

Gesamt-P bei normalen und ernährungskranken Mäusen.

A. Normale Tiere:

No.	Feucht-Gewicht g	Aschen-menge g	P-Bestimmung in der Asche	P-Gehalt der Asche %		Gesamt-P-Menge g	P-Gehalt der feucht. Subst. %
21.	14,31	0,535-^{8}	0,038-^{4} g verbr. 13,55 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH, entspr. 0,007-^{5} g P. 0,352 g Asche werden in 100 ccm gelöst; davon: 10 ccm verbr. 12,4 } 10 ccm „ 12,2 } 12,3 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH, entspr. 0,006-^{8} g P.	19,55 19,36	} 19,42	0,104-^{1}	0,73
22.	10,84	0,376-^{6}	0,027-^{6} g verbr. 9,9 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,005-^{5} g P. 0,267-^{5} g Asche werden in 100 ccm gelöst; davon: 10 ccm verbr. 10,05 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,005-^{6} g P. 20 ccm „ 19,8 } 20 ccm „ 19,3 } 19,55 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH, entspr. 0,010-^{8} g P.	19,87 20,81 20,24	} 20,29	0,076-^{4}	0,71
23.	14,91	0,532-^{4}	0,491-^{2} g Asche werden in 100 ccm gelöst; davon: 10 ccm verbr. 17,7 } 10 ccm „ 17,3 } 17,5 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,009-^{7} g P.	19,74		0,105-^{1}	0,71
24.	12,99	0,414-^{6}	0,284-^{8} g Asche werden in 100 ccm gelöst: davon: 10 ccm verbr. 13,45 } 10 ccm „ 13,4 } 12,425 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,007-^{4} g P.	26,12		0,108-^{3} g	0,83
51.	13,4	—	Das Oxydationsgemisch (vgl. S. 296) auf 250 ccm aufgefüllt; davon: 40 ccm verbr. 27,8 } 40 ccm „ 28,0 } 27,9 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,015-^{5} g P.	—		0,096-^{6} g	0,72

B. Ernährungskranke Tiere.

No.	Feucht-Gewicht g	Aschen-menge g	P-Bestimmung in der Asche	P-Gehalt der Asche %	Gesamt-P-Menge g	P-Gehalt der feucht. Subst. %
5.	10,58	0,549-^{8}	0,041-^{2} g verbr. 13,8 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,007-^{7} g P. 0,492-^{6} g Asche werden in 100 ccm gelöst; davon: 10 ccm verbr. 15,95 } 16,075 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,008-^{9} g P. 10 ccm „ 16,2 }	18,56 18,08 } 18,24	0,100-^{3}	0,95
7.	7,36	0,411	0,035-^{8} verbr. 12,25 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,006-^{8} g P. 0,353-^{3} g Asche werden in 100 ccm gelöst; davon: 10 ccm verbr. 12,05 } 12,125 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,006-^{7} g P. 10 ccm „ 12,2 }	18,96 19,01 } 18,99	0,078	1,06
12.	11,71	0,618-^{7}	0,597-^{8} g Asche werden in 100 ccm gelöst; davon: 10 ccm verbr. 20,55 } 20,425 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,011-^{3} g P. 10 ccm „ 20,3 }	18,93	0,117-^{1}	1
17.	9,03	0,388-^{4}	0,367-^{1} g Asche werden in 100 ccm gelöst; davon: 10 ccm verbr. 11,1 } 11,075 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,006-^{1} g P. 10 ccm „ 11,05 }	16,71	0,064-^{9}	0,72
18.	8,63	—	Das Oxydationsgemisch auf 250 ccm aufgefüllt; davon: 40 ccm verbr. 22,7 } 22,75 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,012-^{6} g P. 40 ccm „ 22,8 }	—	0,078-^{8}	0,91
10.	15,8	—	Das Oxydationsgemisch auf 250 ccm aufgefüllt; davon: 40 ccm verbr. 33,6 } 33,625 ccm $\frac{n}{2}$ NaOH, entspr. 0,018-^{6} g P. 40 ccm „ 33,65 }	—	0,116-^{4}	0,74

Anorganischer und organischer P bei normalen und ernährungskranken Mäusen.

I. Normale Tiere:

Nr. 41. Feuchtgewicht 16,07 g.

A. Anorgan. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 18,45 }
20 ccm „ 18,5 } 18,475 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,010-^{2} g P.

B. Organ. P, in 100 ccm gelöst; davon:

40 ccm verbr. 18,75 }
40 ccm „ 19,75 } 19,25 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,010-^{7} g P.

Filter und Seifenfraktion: P-frei.

Nr. 49. Feuchtgewicht 11,185 g.

A. Anorgan. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 18,1 }
20 ccm „ 17,8 } 17,95 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,009-^{9} g P.

B. Organ. P, in 250 ccm gelöst; davon:

100 ccm verbr. 16,6 }
100 ccm „ 16,9 } 16,75 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,009-^{3} g P.

Seifenfraktion: P-frei.

Nr. 50. Feuchtgewicht 15,09 g.

A. Anorgan. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 28,4 }
20 ccm „ 28,65 } 28,525 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,015-^{8} g P.

B. Organ. P, in 250 ccm gelöst; davon:

100 ccm verbr. 20,0 }
100 ccm „ 19,95 } 19,975 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,011-^{1} g P.

Seifenfraktion und Filter: deutl. Spuren von P (ca. 1 mg).

Nr. 52. Feuchtgewicht 9,545 g.

A. Anorgan. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 13,45 }
20 ccm „ 13,5 } 13,475 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,007-^{5} g P.

B. Organ. P, in 250 ccm gelöst; davon:

100 ccm verbr. 13,45 }
100 ccm verbr. 13,6 } 13,525 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,007-^{5} g P.

Seifenfraktion und Filter: P-frei.

Nr. 54. Feuchtgewicht 13,18 g.

A. Anorg. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 20,65 }
20 ccm „ 20,6 } 20,625 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,011-^{4} g P.

B. Organ. P, in 250 ccm gelöst; davon:

100 ccm verbr. 18,8 }
100 ccm „ 18,85 } 18,825 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,010-^{4} g P.

Seifenfraktion: P-frei.

II. Ernährungskranke Tiere:

Nr. 35. Feuchtgewicht 13,2 g.

A. Anorg. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 25,9 }
20 ccm „ 25,95 } 25,975 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,014-^{4} g P.

B. Organ. P, in 100 ccm gelöst; davon:

40 ccm verbr. 13,8 }
40 ccm „ 14,2 } 14,0 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,007-^{8} g P.

Seifenfraktion: P in Spuren. Filter: P-frei.

Nr. 36. Feuchtgewicht 10,95 g.

A. Anorgan. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 22,3 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,012-^{4} g P.

Kontrolle verunglückt.

B. Organ. P, in 100 ccm gelöst; davon:

40 ccm verbr. 14,1 }
40 ccm „ 14,2 } 14,15 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,007-^{8} g P.

Nr. 39. Feuchtgewicht 12,83 g.

A. Anorg. P. Bestimmungen verunglückt.

B. Org. P, in 100 ccm gelöst; davon:

40 ccm verbr. 15,35 }
40 ccm „ 16,6 } 15,975 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,008-^{9} g P.

Seifenfraktion: P-frei.

Nr. 43. Feuchtgewicht 12,91 g.

A. Anorg. P, in 100 ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 33,0 }
20 ccm „ 33,0 } 33,0 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,018-^{3} g P.

B. Organ. P, in 250 ccm gelöst; davon:

100 ccm verbr. 15,4 }
100 ccm „ 15,65 } 15,525 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,008-^{6} g P.

Seifenfraktion: P-frei.

Nr. 48. Feuchtgewicht 10,95 g.

A. Anorg. P, in ccm gelöst; davon:

20 ccm verbr. 26,4 }
20 ccm „ 26,1 } 26,25 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,014-^{5} g P.

B. Organ. P, in 250 ccm gelöst; davon:

100 ccm verbr. 13,2 }
100 ccm „ 13,45 } 13,325 ccm $\frac{n}{2}$ Na OH; entspr. 0,007-^{4} g P.

Seifenfraktion: P-frei.

XX.

Aus der medizinischen Klinik der Universität in Göttingen.
(Direktor: Professor Dr. C. Hirsch.)

Die Resistenz der Erythrozyten.

Von

Privatdozent **Dr. F. Port**,

Oberarzt der Klinik.

Die Faktoren, welche die Resistenz der Erythrozyten bedingen, sind bisher nur wenig bekannt; anscheinend sind sie sehr mannigfaltig und für die verschiedenen Schädigungen, welche die Erythrozyten treffen können, von wechselnder Bedeutung. Wenigstens haben vergleichende Untersuchungen an Tieren (Bachrach und Grafe (2), Kyes und Sachs (9), Port (15/16), Rywosch (21), ergeben, daß die Tierreihe geordnet nach der Resistenz der Erythrozyten gegen verschiedenartige Schädigungen voneinander sehr abweicht, ja fast gegen jedes Gift ein andere ist. Dieses scheinbar regellose, unserem Verständnis bisher verschlossene Verhalten läßt sich zum Teil durch die Tatsache erklären, daß die verschiedenen Schädigungen (Blutgifte bzw. hypotonische Lösungen) nicht in der gleichen Weise ihre Wirkung an den Erythrozyten entfalten, indem eben die Hämolyse keinen einheitlichen Prozeß darstellt, sondern bald auf physikalischen, bald auf chemischen Vorgängen beruht, die ihrerseits wieder an sehr verschiedenen Bausteinen der Erythrozyten sich abspielen. Aber auch gegen die gleichen physikalischen Einflüsse (z. B. hypotonische Lösungen) sind die Blut körperchen der verschiedenen Tiere sehr verschieden resistent, trotzdem sie bekanntlich untereinander nahezu isotonisch sind. Man muß deshalb zur völligen Erklärung der weitgehenden Differenzen in der Resistenz der Erythrozyten verschiedener Tiere noch die Annahme machen, daß die roten Blutkörperchen selbst mehr oder weniger starke Abweichungen in ihrem chemischen und physikalischen Aufbau zeigen; daß derartige Differenzen bestehen, geht aus den an verschiedenen Tieren vorgenommenen Analysen des Blutes hervor (Abderhalden (1). Man wird sich vorstellen müssen, daß vornehmlich die Bausteine,

welche die Mosaikstruktur der Plasmahaut bedingen, also die Eiweißstoffe und Lipoide, eine Änderung ihrer quantitativen und vielleicht auch qualitativen Zusammensetzung aufweisen, und daß darauf im wesentlichen die Verschiedenheiten in der Resistenz verschiedener Tiere beruhen. Auch für die Abweichungen in der Resistenz menschlicher Erythrozyten bei Krankheiten, die vorwiegend die osmotische Resistenz, weniger die Blutgiftresistenz betreffen, kommen wohl ähnliche Verhältnisse in Betracht. Zwar kann die Resistenz durch Momente, die von außen auf die Erythrozyten einwirken, Veränderungen erleiden, so begünstigen nach den Untersuchungen von Gros (3), Höber (7), Miculicich (12), Teruuchi (25) und mir (15, (16) die Kationen und Anionen die Resistenz der Erythrozyten gegen gewisse Schädigungen, namentlich gegen Blutgifte in ganz bestimmter Reihenfolge, die nur manchmal in gerade umgekehrter Abstufung verläuft, und im allgemeinen die gleiche ist, wie sie für den Einfluß der Kationen und Anionen auf die Zustandsänderung hydrophiler Kolloide gefunden wurde. Diese in vitro hervorrufbare Resistenzsteigerung der Erythrozyten muß man mit Höber als den Ausdruck eines spezifischen Einflusses der Kationen und Anionen auf die Plasmahaut der roten Blutkörperchen ansehen, wodurch sie widerstandsfähiger gegen bestimmte Schädigungen wird. Vielleicht tritt auch im zirkulierenden Blut gelegentlich auf diese Weise eine Änderung in der Resistenz der Erythrozyten ein, doch wird sie nie eine bedeutende sein, da die Salze des Serums auch bei Krankheiten qualitativ und quantitativ ziemlich konstant bleiben. Eher könnte man daran denken, daß die Erythrozyten durch Absorption gewisser Stoffe aus dem Serum eine Änderung ihrer Resistenz erfahren; damit liegen aber die maßgebenden Faktoren für die Verschiedenheiten der Resistenz bereits in den Erythrozyten selbst, d. h. in ihrem wechselnden physikalischen und chemischen Aufbau. Welche Bausteine allerdings gerade für jede einzelne Schädigung von Bedeutung sind, darüber sind wir bisher wenig unterrichtet. Soviel können wir wohl schon als sicher annehmen, daß die Lipoide bei der Hämolyse eine große Rolle spielen; die Wirkung der verschiedensten Blutgifte stellen wir uns ja in der Weise vor, daß sie mit den Lipoiden Verbindungen eingehen, wodurch sie den Heraustritt des Hämoglobins ermöglichen. Ob dieser Vorgang als Lösung oder Dekomposition aufzufassen ist, erscheint für die vorliegenden Fragen weniger von Belang; jedenfalls ist das Hämolysiervermögen dieser Stoffe um so größer, je größer ihre Lipoidlöslichkeit ist (Höber). Für die Resistenz der Erythrozyten gegen Sublimat glaube ich aus vergleichenden Untersuchungen an Tieren wahrschein-

lich gemacht zu haben, daß sie in hohem Maße von dem Lezithingehalt der Erythrozyten abhängig ist, in dem Sinne, daß sie bei vermehrtem Gehalt an Lezithin geringer ist und umgekehrt. Für die Resistenz der Erythrozyten gegen Saponin ist, worauf K. Meyer (11) zuerst hingewiesen hat, wohl vornehmlich, wenn auch nicht allein, der absolute Gehalt der Erythrozyten an Cholesterin von Bedeutung, indem die höchste Resistenz sich gerade bei den Tieren findet, deren Erythrozyten den höchsten Cholesteringehalt aufweisen. Die Hämolyse durch Saponin kommt wahrscheinlich ebenfalls wie die durch Sublimat infolge der Auflösung oder Ausfällung des Lezithins zustande. Diese wird aber bis zu einem gewissen Grad durch das Cholesterin verhindert, indem es mit dem Saponin eine Verbindung eingeht, wodurch letzteres entgiftet wird. Cholesterin stellt, wie schon Ransom (18) gezeigt hat, das Gegengift des Saponins dar; nach Windaus (26) geben gewisse Saponine mit Cholesterin Additionsprodukte, welche wegen der konstanten Zusammensetzung als chemische Individuen angesehen werden müssen und denen die Blutkörperchen lösende Wirkung nicht mehr zukommt. Damit übt das Cholesterin eine gewisse Schutzwirkung auf die Erythrozyten aus; diese geht auch aus den Versuchen von Pascucci (14) hervor, welcher fand, daß künstliche Lezithinmembranen der Saponinhämolyse einen um so größeren Widerstand boten, je mehr Cholesterin sie im Verhältnis zum Lezithin enthielten. Insofern spielt also der absolute Gehalt der Erythrozyten an Cholesterin eine wichtige Rolle bei der Resistenz gegen Saponin. Von großer Bedeutung für die Resistenz ist ferner der Phosphorgehalt der Erythrozyten und zwar nicht nur der Gehalt an Lipoidphosphor, der auf das Lezithin zu beziehen ist. Die scheinbare Regellosigkeit in dem Verhalten der Erythrozyten gegen verschiedene Gifte wird nämlich durchbrochen durch die Wechselbeziehungen, welche zwischen osmotischer Resistenz und Saponinresistenz nachweisbar sind. Rywosch (21) fand, daß die roten Blutkörperchen der verschiedenen Tiere um so resistenter gegen Saponin sind, je weniger resistent sie sich gegen hypotonische Lösungen erweisen. Diesen Antagonismus habe ich zu dem wechselnden HPO_4-Gehalt der Erythrozyten in Beziehung gebracht, indem die gegen hypotonische Salzlösungen resistenteren Erythrozyten bedeutend mehr Phosphorsäure enthalten als die weniger resistenten. Eine Bestätigung dieser Annahme haben die Untersuchungen von Masing (10) gebracht; er fand, daß der gesamte Phosphor der Blutkörperchen von Tieren, bei denen entweder durch Aderlaß oder Phenylhydrazin eine Anämie hervorgerufen worden war, eine wesentliche Zunahme erfuhr, die mit der

Schwere der Anämie wuchs. An dieser Vermehrung des Gesamt-P nahmen sowohl der Nuklein-P wie der Lipoid-P und wahrscheinlich auch der säurelösliche (im wesentlichen organische) P teil. Die Erythrozyten derartig anämisch gemachter Tiere zeigen aber nach den übereinstimmenden Befunden von Morawitz und Pratt 13, Itami und Pratt (8), Sattler (22), Hanna Hirschfeld (6) Rosenthal (19), Rowe (20) eine Erhöhung ihrer Resistenz und zwar vornehmlich gegenüber hypotonischen Lösungen, während sie gegen gewisse hämolytisch wirkende Gifte (artfremdes Serum usw.) nur eine geringe Steigerung der Resistenz aufweisen. Der morphologische Ausdruck für diese Erhöhung der Resistenz gegen hypotonische Lösungen ist eine Vermehrung der Stromabestandteile. Zwar besteht nach den Untersuchungen von Rosenthal (19) und Rowe (20) kein direkter Parallelismus zwischen der Steigerung der osmotischen Resistenz und der Vermehrung des Stromasedimentes, trotzdem werden wir die drei erhobenen Befunde: Resistenzerhöhung gegen hypotonische Lösungen, Vermehrung der Stromabestandteile und Zunahme des Gesamt-P in ursächlichen Zusammenhang bringen dürfen. Wir werden wohl nicht fehlgehen, wenn wir die nachweisbaren Veränderungen im morphologischen und biologischen Verhalten als die Folge eines pathologischen chemischen Aufbaues der Erythrozyten ansehen. Ähnliche Veränderungen sind von Schmincke und Flury (23) bei chronisch mit Ölsäure vergifteten Hunden nachgewiesen worden. Sie fanden eine erhöhte spezifische Resistenz gegen die hämolytische Wirkung der Ölsäure und außerdem einen erhöhten Gehalt der roten Blutkörperchen an Lipoidstoffen, die als ein Gemisch von gesättigten und ungesättigten an Cholesterin gebundenen Fettsäuren aufzufassen sind; sie glauben, daß die beobachtete Resistenzerhöhung durch eine Änderung der psysikalisch-chemischen Beschaffenheit der roten Blutkörperchen bedingt ist entweder auf physikalischem Wege durch Herabsetzung der Permeabilität der lipoiden Hülle der Erythrozyten oder auf chemischem Wege durch Veränderung der chemischen Zusammensetzung der Erythrozyten mit dem Endresultat, daß das sonst reaktionsfähige freie Cholesterin umgewandelt wird in seinen weniger reaktionsfähigen Fettsäureester.

Der Antagonismus zwischen der osmotischen Resistenz und der Saponinresistenz tritt bei den durch Aderlaß oder Phenylhydrazin anämisch gemachten Tiere nicht in dem Maße in die Erscheinung, wie bei der normalen Resistenz der verschiedenen Tiere. Meist wurde für die Resistenz gegen Saponin normales Verhalten, vereinzelt allerdings auch Verminderung der Resistenz gefunden. Ich hielt es des-

halb für der Untersuchung wert, festzustellen, wie sich diese Verhältnisse beim Menschen gestalten, d. h. ob die bei einigen Krankheiten konstant gefundene Erhöhung bzw. Erniedrigung der osmotischen Resistenz mit einer entsprechenden, also antagonistischen Änderung der Saponinresistenz einhergeht. Herr Sandaya hat auf meine Veranlassung derartige Untersuchungen angestellt, über die er in seiner demnächst erscheinenden Dissertation ausführlich berichten wird; ich möchte mich hier auf die Mitteilung der Resultate beschränken.

Was zunächst die Untersuchungen über die osmotische Resistenz betrifft, so haben sie im wesentlichen die Befunde früherer Autoren bestätigt, daß nämlich bei einigen Krankheiten konstante Veränderungen auftreten; so ist z. B. beim Ikterus die Resistenz fast stets erhöht — abgesehen von den Fällen von sog. acholurischem Ikterus mit Splenomegalie (Chauffard, Minkowski) — für die gerade eine Verminderung charakteristisch sein soll. Auch bei der croupösen Pneumonie ergab sich während des Fiebers fast stets eine Steigerung der Resistenz; ferner häufig beim Carcinom. Die gemischtzellige myeloische Leukämie zeigte dagegen stets eine Verminderung, manche Krankheiten (Diabetes, Tuberkulose usw.) bald Erhöhung, bald Erniedrigung, bei anderen Krankheiten waren die Befunde inkonstant, bei vielen normal. Auf die Einzelheiten möchte ich nicht weiter eingehen; jedenfalls bestehen, wie dies auch die Untersuchungen früherer Autoren ergaben, bei einigen Krankheiten konstante Veränderungen des osmotischen Resistenz. Demgegenüber konnten bei der Prüfung der Resistenz gegen Saponin keine charakteristischen Abweichungen von der Norm nachgewiesen werden; vielmehr war die Saponinresistenz bei den verschiedenen Krankheiten ziemlich konstant, zum mindesten waren die gefundenen Schwankungen so gering, daß ihnen keine Bedeutung zugesprochen werden kann. Zu dem gleichen Resultat ist Heuberger (4, 5) gelangt, der, von ähnlichen Gesichtspunkten ausgehend, Untersuchungen über die Resistenz der menschlichen Erythrozyten gegen Saponin angestellt hat; er faßt das Ergebnis seiner Untersuchungen dahin zusammen, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen des Menschen gegen Saponin nicht nur beim Gesunden, sondern auch bei einer Reihe von Kranken eine fast konstante Größe darstellt, sofern man nur die Verschiedenheit der Erythrozyten in der Volumeneinheit entsprechend in Rechnung zieht. Ein solches striktes Abhängigkeitsverhältnis der Resistenzgröße von der Erythrozytenzahl konnte allerdings Herr Sandaya bei seinen Untersuchungen nicht nachweisen.

Die Erhöhung bzw. Verminderung der osmotischen Resistenz bei

Krankheiten geht also nicht mit einer entsprechenden, d. h. konträren Änderung der Saponinresistenz einher. Vielmehr bleibt letztere nahezu konstant; es finden sich demnach die gleichen Verhältnisse wie bei den durch Aderlaß oder Phenylhydrazin anämisch gemachten Tieren. Umgekehrt fand Rambousek (17) an bleivergifteten Tieren eine Verminderung der Saponinresistenz bei normaler osmotischer Resistenz. Beide können also für sich allein Veränderungen erleiden; die Wechselbeziehungen zwischen osmotischer Resistenz und Saponinresistenz sind aber gewissermaßen der Ausdruck bestimmter Konzentrationsverhältnisse in den Erythrozyten und damit ihres normalen chemischen Aufbaues. Wir müssen in ihrem Fehlen eine Störung der physiologischen Verhältnisse erblicken, die wahrscheinlich auf einseitige Zu- oder Abnahme ganz bestimmter Bausteine beruhen. Für die Erhöhung der osmotischen Resistenz bei Krankheiten kann man auf Grund der vergleichenden Untersuchungen an normalen Tieren und der Befunde von Masing an anämisch gemachten Tieren annehmen, daß sie auf einer Zunahme des Gesamt-P beruht. Vielleicht spielen auch noch andere Abweichungen im chemischen Aufbau der Erythrozyten eine Rolle bei der Resistenz; so soll nach Straßer und Neumann (24) der Hämoglobin-Gehalt der Erythrozyten von Bedeutung sein und nach Gros (3) wird der Gang der Hämolyse wesentlich und gesetzmäßig beeinflußt allein schon durch die aus dem verschiedenen Alter erklärbare Verschiedenheit der roten Blutkörperchen.

Bereits Rambousek hat die Vermutung ausgesprochen, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen mit quantitativen Veränderungen ihrer Zusammensetzung speziell der Lezithine oder überhaupt der Lipoide zusammenhängt. Auch die neueren Untersuchungen berechtigen zu der Annahme, daß die maßgebenden Faktoren für das oft geradezu bizarre Verhalten der Erythrozyten hinsichtlich ihrer Resistenz in ihrem verschiedenen physikalischen und chemischen Aufbau zu suchen sind.

Literatur.

1. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd, 25, 1898.
2. Bachrach u. Grafe, Arch. f. Hygiene. Bd. 70, 1909.
3. Gros, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 62.
4. Heuberger, Inaug.-Diss. Gießen 1911.
5. Heuberger u. Stepp, Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. Bd. 106.
6. Hirschfeld, Hanna, Fol. Haemat. Arch. Bd. 9.
7. Hoeber, Die physikal. Chemie d. Zelle u. d. Gewebe. 3. Aufl.

8. Itami u. Pratt, Biochem, Zeitschr. 18. 1909.
9. Kyes u. Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1903.
10. Masing, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 66.
11. Meyer, K., Hofmeisters Beiträge. Bd. 11, 1908.
12. Miculicich, Zentralblatt f. Physiol. Bd. 24.
13. Morawitz u. Pratt, Münch. mediz. Wochenschr. 1908.
14. Pascucci, Hofmeisters Beiträge. Bd. 6, 1905.
15. Port, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 99.
16. Port, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103.
17. Rambousek, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 7.
18. Ransom, Deutsch. med. Wochenschr. 1901.
19. Rosenthal, Fol. Haemat. Bd. 10.
20. Rowe, Inaug.-Diss. Leipzig 1911.
21. Rywosch, Pflügers Archiv 116. 1907.
22. Sattler, Inaug.-Diss. 1910.
23. Schmincke u. Flury, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 64.
24. Straßer u. Naumann, Med. Klinik. 1909.
25. Teruuchi, Zit. nach Hoeber.
26. Windaus, Ber. d. deutsch. chem. Ges. JG. 42, 1909.

XXI.

Über die Bestandteile von Buphane disticha.

Von

Frank Tutin.

In einer unlängst in diesem Archiv erschienenen Abhandlung (1912, Nr. 68, S. 333) beschreibt Professor Lewin die Isolierung eines Alkaloids von Buphane disticha, für welches er den Namen „Hämanthin“ vorschlägt. Anscheinend ist Professor Lewin die Arbeit des obigen Autors (Transactions of the Chemical Society 1911, Nr. 99, S. 1240) nicht bekannt, worin dieser nachweist, daß Buphane disticha mindestens vier Alkaloide enthält.

Das in größter Menge vorhandene Alkaloid ist ein amorphes, stark basisches Produkt, welches obiger Autor mit dem Namen Buphanin bezeichnet hat. Bei der Hydrolyse ergibt es ein krystallinisches Produkt, Buphanitin (Schmelzpunkt 240 Grad). Ferner sind in Buphane disticha vorhanden ein schwach basisches Alkaloid, ein wasserlösliches Alkaloid und die krystallinische Base Narcissin $C_{16}H_{17}O_4N$, welch letztere von Ewins in der Zwiebel der gewöhnlichen Narzisse nachgewiesen worden ist (Transactions of the Chemical Society 1910, Nr. 97, S. 2406). Die physiologische Wirkung dieser Basen wurde von Dr. P. P. Laidlaw bestimmt, woraus sich die nachstehenden Schlußfolgerungen ergeben:

Buphanin erzeugt physiologische Wirkungen, welche denen des Hyoscins und Hyoscyamins — besonders denen des ersteren — ähnlich sind; jedoch ist seine Wirkung schwächer und weniger anhaltend als diejenige dieser beiden Basen. Es wirkt als Mydriatikum, unterdrückt die Speichelabsonderung, lähmt die Vagusendungen im Herzmuskel und verursacht Tod durch zentrale Unterbrechung der Atmung. Seine Wirkung hebt die des Pilokarpins auf.

Buphanitin ist physiologisch nahezu wirkungslos, während das schwach basische Produkt ein Krampfgift ist. Das amorphe, wasserlösliche Alkaloid erzeugt Wirkungen, welche an die des Colchicins und Narcissins erinnern (Ewins, loc. cit.).

Nach dem von Professor Lewin angewandten Isolierungsverfahren ist es augenscheinlich, daß das von ihm mit „Hämanthin bezeichnete Produkt eine Mischung von mindestens zwei der vom obigen Autor beschriebenen Basen gewesen sein muß, und zwar mit Buphanin als Hauptbestandteil.

Im Hinblick auf diese Tatsachen ist es offenbar nicht wünschenswert, den Namen „Hämanthin“ in der Literatur beizubehalten.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

XXII.

Aus dem Institut für experim. Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.

Anaphylaxiestudien.

3. Mitteilung.

Die Bedeutung des Komplementes für den akuten Shock bei der aktiven Anaphylaxie.

Von

M. Loewit und G. Bayer.

Mit 3 Kurven und 8 Tabellen im Text.

Unsere Kenntnisse über das Wesen der Überempfindlichkeitsreaktion haben sich mit den fortschreitenden Erfahrungen so weit geklärt, daß die anaphylaktische Giftwirkung ziemlich allgemein auf giftige Abbauprodukte der parenteral zugeführten Eiweißkörper bezogen wird, während die Meinungen darüber, ob ein einheitlicher Giftkörper (Anaphylatoxin nach Friedberger) oder verschiedene Giftkörper (Toxopeptide nach Wassermann) vorliegen, noch recht weit auseinandergehen. Zur Klärung dieser letzten Frage beizutragen war das Ziel der folgenden Untersuchung.

Bekanntlich stehen sich bezüglich der Art der anaphylaktischen Giftbildung in vivo mehrere Anschauungen ziemlich unvermittelt gegenüber. Nach Friedberger geht die Giftbildung im Tierkörper und auch in vitro durch das Zusammenwirken von Antigen, Antikörper und Komplement vor sich, wobei unter Komplementabnahme dem Komplement, also einem normalen Bestandteil des Blutes, die Rolle eines eiweißabbauenden, proteoklastischen Fermentes zufällt, ohne welches eine Giftabspaltung aus dem reinjizierten Antigen (unter Vermittlung des Antikörpers als Ambozeptor) nicht stattfinden kann.

Es konnten aber Doerr und Moldovan[1]) zeigen, daß das Komplement in vivo auch dann schwindet, wenn im Reagenzglase gebildete, fertige toxische Präzipitate verwendet werden, die durch

1) Zeitschr. f. Immunf. Bd. 5. 1910. 125

Verbindung von Präzipitin und präzipitabler Substanz entstehen, und die anaphylaktische Vergiftungserscheinungen bei Normaltieren auszulösen vermögen (Doerr und Ruß[1]). Diese Befunde haben durch neuere Untersuchungen von Doerr und Ruß[2]) eine Ergänzung dahin erfahren, daß die Erzeugung von akut wirkenden Giften mit Hilfe von Eiweißantigenen und homologen Antiseris ohne Komplement (in vitro) nachgewiesen wurde. Ferner haben Doerr und Moldovan[3]) einen Komplementschwund in vivo auch bei Vergiftung mit kolloidaler Kieselsäure nachgewiesen, wobei anaphylaxieähnliche Wirkungen ausgelöst werden, während andererseits intravenöse Hirudinzufuhr, die gleichfalls analoge Wirkungen gelegentlich auszulösen vermag, eine Änderung des Komplementtiters nicht bewirkt[4]). Die nähere Stellung dieser und ähnlich wirkender Stoffe zu der typischen Anaphylaxie erscheint noch nicht genügend geklärt, doch halten die Verfasser es als wahrscheinlich, anzunehmen, daß das Komplement nicht eine essentielle Rolle beim Zustandekommen der anaphylaktischen Symptome spielt[5]).

Nach einer anderen Anschauung, die sich hauptsächlich auf die chemischen Arbeiten Abderhaldens und seiner Schüler[6]) stützt, ist es hingegen nicht das normalerweise im Blute vorhandene Komplement, oder dieses doch nicht ausschließlich, welches bei der Giftbildung in Betracht kommt, sondern jeweilig durch die präparierende Antigeninjektion neu gebildete, im normalen Organismus nicht vorhandene, und auch nicht spezifische proteoklastische Fermente, sogenannte Peptasen, welche die Aufschließung des reinjizierten Eiweißkörpers und die Bildung giftiger Abbauprodukte (Toxopeptide) aus demselben veranlassen. In dieser Beziehung sei hier unter andern nur auf die Arbeiten von Vaughan und Wheeler[7]), Kammann[8]), Vaughan und Wrigth[9]), E. Zunz[10]) hingewiesen.

1) Ebendas. Bd. 3. 1909. 706.

2) Zentralbl. f. Bakter. usw. I Org. Bd. 63. 1912. 243.

3) Biochem. Zeitschr. Bd. 41. 1912. 27.

4) a. a. O. S. 34.

5) L. c. p. 29. Auch Nadejde (C. r. Soc. Biol. 1911, 1, 288) erwähnt bei wahrscheinlich antianaphylaktischen Meerschweinchen einen nahezu vollständigen Komplementschwund ohne Shock, woraus auf die Unabhängigkeit beider Erscheinungen voneinander geschlossen wird.

6) Zeitschr. f. physiol. Chemie 1909—1911. Bd. 61, 62, 64, 66, 67.

7) Journ. of infect. diseas. 1907. Bd. 4. 476.

8) Zeitschr. f. Immunf. Bd. 11. 1911. 659.

9) Ebendas. p. 673.

10) Bull. de l'Acad. roy. de méd. de Belgique. Mai 1911. Mit ausführlicher Literaturangabe.

Bei den im nachfolgenden mitzuteilenden Untersuchungen kam es uns ausschließlich darauf an, die Frage über die Bedeutung des normalerweise im Blute bereits vorhandenen Komplementes für die Auslösung des anaphylaktischen Shockes am Tiere einer näheren Prüfung zu unterziehen, nachdem die bis jetzt hierüber vorliegenden Beobachtungen, was ja auch von anderer Seite[1]) bereits betont wurde, nicht als ein vollgültiger Beweis für die ausschließliche, eventuell hauptsächliche Mitwirkung des Komplementes an der Giftbildung auf den Antigen-Antikörperkomponenten angesehen werden können.

An dieser Stelle sollen nur jene Untersuchungen Berücksichtigung finden, welche sich mit der Anteilnahme des Komplementes bei dem akuten Vergiftungsvorgange in vivo beschäftigen.

Friedberger und Hartoch[2]) haben zum ersten Male eine konstante Abnahme des Komplementes beim anaphylaktischen Shock in ziemlich beträchtlichem Ausmasse hervorgehoben, die auf der Höhe des Shocks bei passiver Anaphylaxie stärker als bei aktiver ausgebildet ist, 50—75 Proz. des vorhandenen Komplementes, in Komplementeinheiten ausgedrückt, manchmal auch weniger betragen kann, und dieses Verschwinden des Komplementes mit der anaphylaktischen Giftbildung in eine ursächliche Beziehung gesetzt[3]). Vorher hatten bereits Otto[4]) und Sleeswijk[5]) und später auch Tsuru[6]) auf die Abnahme des Komplementgehaltes im anaphylaktischen Shock als eine nicht konstante und mit der Ausbildung der anaphylaktischen Symptome nicht parallel gehende Erscheinung hingewiesen, woraus gefolgert wurde, daß die Vergiftungserscheinungen und der Komplementschwund nicht direkt von einander abhängig sind, wenn sie auch wahrscheinlich eine gemeinsame Ursache haben. Von Sleeswijk wird besonders darauf hingewiesen, daß die nachgewiesene Komplementabnahme im Shock nachträglich noch zunimmt[7]), während Tsuru auf Grund der von ihm ausgeführten Komplementtitrationen eine nur ganz geringe Abnahme des

---

1) Vgl. u. a. H. Dold, Das Bakterien-Anaphylatoxin usw. Jena, Fischer 1912. p. 23.

2) Zeitschr. f. Immunf. usw. Bd. 3. 1909 581.

3) Armand-Delille (Soc. de Biol. Bd. 72. 1912. 869) bestätigt vor kurzem den bereits von Friedberger gemachten Befund, daß bei der passiven Anaphylaxie der Komplementschwund stärker als bei der aktiven ist, findet aber darin keine Stütze der Annahme, daß das Komplement an der Anaphylatoxinbildung beteiligt ist, nachdem auch bei schwachen passiv ausgelösten Vergiftungen ein bedeutend stärkerer Komplementschwund als bei tötlicher aktiver Anaphylaxie nachgewiesen wurde, so daß die Fixation des Komplementes möglicherweise mit der Menge des Präzipitins in Zusammenhang zu bringen ist.

4) Münch. med. Woch. 1907.

5) Zeitschr. f. Immunf. Bd. 2. 1909. 133, und Bd. 5. 1910. 580. Bd. 7. 1910. 661.

6) Ebendas. Bd. 4. 1910 612.

7) L. c. Bd. 2, p. 149 f.

Komplementes bei der aktiven und homologen passiven Anaphylaxie im Gegensatze zur heterologen passiven Anaphylaxie nachweisen konnte [1]).

Friedberger [2]) hält an der Konstanz des Komplementschwundes im anaphylaktischen Shock und an der Bedeutung dieses Befundes für die Giftbildung fest. Für den kausalen Zusammenhang des Komplementschwundes und der Giftbildung war namentlich der von Friedberger und Hartoch bereits nachgewiesene Befund maßgebend, daß bei Zufuhr hypertonischer Salzlösung zum vorbehandelten Tiere, die Vergiftungserscheinungen nach der Reinjektion ausbleiben, was auf die Unmöglichkeit der Komplementbindung und wirkung in hypertonischen Salzlösungen zurückgeführt wird. Durch gesonderte Untersuchungen wurde von Friedberger und Goldschmid [3]) der ergänzende Nachweis geführt, daß die anaphylaxiehemmende Wirkung konzentrierter Salzlösungen nicht auf der Verhinderung der Antigen-Antikörperbindung beruht.

Ein strenger Beweis, daß nach Zufuhr der hypertonischen Salzlösung das Ausbleiben des Shocks tatsächlich in einer verhinderten Bindung des Komplementes, und nicht in einer solchen eines anderen proteoklastischen Fermentes begründet ist, wird aber durch den angeführten Versuch von Friedberger und Hartoch nicht erbracht. Dazu kommt noch der von Ritz [4]) angegebene Befund, daß eine Zufuhr konzentrierter Salzlösung zum Blute auch die Giftwirkung des fertig zugeführten Anaphylatoxins zu verhindern vermag, wobei eine Komplementbindung nicht in Frage kommt. Die schützende Wirkung der Salzlösung in den Versuchen, wo es sich um Giftbildung handelt, kann daher nicht im Sinne eines Argumentes für die Beteiligung des Komplementes bei der Giftbildung verwendet werden; es könnte sich auch um eine Hemmung der Giftwirkung handeln, die auch bei der Giftwirkung des Peptons nachgewiesen werden kann (Ritz). Von Armand Delille nnd Launoy [5]) wird übrigens darauf hingewiesen, daß die schützende Wirkung konzentrierter Kochsalzlösungen bei Anwendung mehrfach tötlicher Giftdosen nicht zutrifft.

Als eine weitere Stütze der Anschauung, daß das Komplement als ein ausschlaggebender Faktor für das Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalles anzusprechen ist, hat F. C. Löffler [6]) folgenden Versuch angegeben: Es wurde bei vorbehandelten Meerschweinchen intraperitoneal ein komplementverbrauchendes hämolytisches

---

1) l. c. S. 625. Vor kurzem haben Busson und Takahashi (Zbl. f. Bakt. usw. I. Orig.-Bd. 65. 1912. 146) eine teilweise Bestätigung und Erweiterung der Angaben Tsurus erbracht und darauf hingewiesen, daß der Komplementschwund bei der Anaphylatoxinbildung als etwas Accidentelles und Sekundäres aufzufassen ist, das von der Art der zur Anaphylatoxinbildung in Reaktion tretenden Substanzen und der zeitlichen Einwirkung ihrer giftigen Produkte und nur zum geringen Teil von der Menge des gebildeten Giftes abhängig ist.

2) Zeitschr. f. Immunf. Bd. 7. 1910. 665 und Bd. 8. 1911. 239.

3) Zeitschr. f, Immunf. Bd. 6. 1910. 299.

4) Zeitschr. f. Immunf. Bd. 12. 1912. 644.

5) C. r. Soc. Biol. Bd. 72, 1912, 61.

6) Zeitschr. f. Immunf. Bd. 8. 1910. 129.

System (Hammelblutkörperchen + Antihammelkaninchenserum, event. Hühnerblutkörperchen + Hühnerblutambozeptor) eingeführt und jene Menge festgestellt, durch welche das Komplement in der Bauchhöhle des Meerschweinchens vollständig verbraucht worden war, was mittels des Pfeifferschen Versuches bestimmt wurde. Wird nun 1 Stunde nach dieser komplementverbrauchenden Injektion die Reininjektion der Eiweißlösung (Pferdeserum) in die Bauchhöhle vorgenommen, so bleibt der anaphylaktische Anfall bei solchen Tieren vollkommen aus, während er bei Kontrolltieren (ohne komplementverbrauchende Injektion) prompt eintritt. Loeffler hält auf Grund dieses Versuches das Komplement für den ausschlaggebenden Faktor beim Zustandekommen des anaphylaktischen Anfalles.

So wertvoll nun dieser Versuch auch an und für sich ist, so scheint er uns doch kein eindeutiger Beweis für die ausschlaggebende Rolle des Komplementes für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shockes zu sein, denn das Ausbleiben desselben unter den angeführten Verhältnissen beweist noch nicht, daß der gleichzeitig konstatierte Schwund des Komplementes aus der Bauchhöhle, der übrigens quantitativ nicht festgestellt wurde, die alleinige Ursache dieser Erscheinung war; das Ausbleiben des Shocks könnte bei vorhandenem Komplementschwund auch noch eine andere Ursache haben.

Es sei hier nur darauf aufmerksam gemacht, daß die Frage der Änderung der resorptiven Verhältnisse in der Peritonealhöhle nach der vorausgegangenen intraperitonealen Injektion des hämolytischen Ambozeptors + Blutkörperchen von Loeffler gar nicht berücksichtigt wurde, und doch dürfte gerade diesem Momente nach vorliegenden anderweitigen Erfahrungen (Clairmont und Haberer[1]), Freytag[2]) u. a.) und den Angaben der Metschnikoffschen Schule (Tarrasséwitch[3]), Levaditi[4]) Savtchenko[5]) u. a.) eine nicht unwesentliche Bedeutung beizumessen sein. Es wäre dann immerhin eine intraperitoneale Giftbildung ohne Shock infolge gestörter Resorption seitens des Peritoneums möglich.

Aber selbst wenn angenommen wird, daß bei den von Loeffler eingehaltenen Versuchsbedingungen die intraperitoneale Giftbildung aus irgend einem Grunde ausbleibt, so ist damit doch nicht das Ausbleiben des Shocks verständlich. Denn das intraperitoneal reinjizierte Antigen dürfte doch nach seiner Resorption in die Blutbahn, daselbst die Bedingungen der Giftbildung vorfinden, da der lokale Komplementschwund im Peritoneum kaum eine analoge Erscheinung im Blute selbst gleichzeitig veranlassen dürfte,

---

1) Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 76. 1905. 1.
2) Arch. f. experim. Pathol. usw. Bd. 55. 1906. 306.
3) Annales Pasteur. Bd. 16. 1902. Nr. 2.
4) Ebendas. Bd. 16. S. 233.
5) Ebendas. Bd. 16. S. 106.

was auch von Busson und Takahashi[1]) hervorgehoben wird[2]). Es kann also das Ausbleiben des Shocks unter diesen Verhältnissen der Ausdruck einer Störung der Antigenresorption seitens des Peritoneums, muß aber nicht unmittelbar durch den Komplementschwund in der Peritonealhöhle veranlaßt sein.

Endlich muß bei der Deutung des Löfflerschen Versuches noch in Betracht gezogen werden, daß intraperitoneale Reize Hemmungen verschiedener Organfunktionen auszulösen imstande sind. So haben v. Fürth und Schwarz[3]) gezeigt, daß durch den intraperitonealen Reiz entzündungserregender Stoffe (Aleuronat usw.) die Sekretionstätigkeit der Niere derart beeinflußt werden kann, daß die Ausscheidung der gelösten Harnbestandteile erheblich abnimmt, worauf die Hemmung der Adrenalinglykosurie nach interperitonealer Injektion von Pankreassaft zurückgeführt wird. In analoger Weise könnte durch den intraperitonealen Reiz der aseptischen Entzündung im Löfflerschen Versuche eine Hemmung der Giftwirkung auf die Bronchialmuskulatur und das Ausbleiben des Shocks zustande kommen.

Es ist hier nicht die Aufgabe, zu ermitteln, welche von diesen Deutungen des Löfflerschen Versuches richtig ist, es sollte nur darauf hingewiesen werden, daß derselbe mehrere Deutungen zuläßt und das bisher vorliegende Material nicht gestattet, ausschließlich das Komplement für den ausschlaggebenden Faktor beim Zustandekommen, ev. Ausbleiben des Shocks in diesem Versuche anzusprechen. Übrigens haben Hartoch und Sirenskij[4]) noch auf eine andere Deutung des Löfflerschen Versuches aufmerksam gemacht, auf welchen aber hier nicht näher eingegangen werden soll.

Noch auf zwei Arbeiten sei hier kurz hingewiesen, die als Stützen der Friedbergerschen Anschauung über die Bedeutung des Komplementes für die Auslösung des anaphylaktischen Shockes angeführt werden. In der einen machen Hartoch und Sirenskij[5]) darauf aufmerksam, daß bei trypanosomenkranken Meerschweinchen, die in den letzten Stadien der Krankheit eine deutliche Komplementabnahme im Blute erkennen lassen, nach der um diese Zeit vorgenommenen Reininjektion die anaphylaktischen Erscheinungen ganz ausbleiben oder doch stark abgeschwächt auftreten können. Es bedarf wohl keiner wei-

---

1) l. c. p. 170.

2) Löffler hat über den Komplementgehalt des Blutes in seinen Versuchen keine Angabe gemacht; dagegen hat vor kurzem D. Cesa-Bianchi (Arch. di Farmacol. sperim. e. scienze affini. Vol. XIII. 1912. S 45 d. S. A) gelegentlich anderer Beobachtungen bei der Löfflerschen Versuchsanordnung noch einen nicht unbeträchtlichen Komplementrest im Blute konstatiert (komplete Hämolyse bei 0,1—0,06 Komplement).

3) Biochem. Zeitschr. Bd. 31. 1911. 113. Wien. klin. Wochen. 1911. Nr. 4.

4) Zeitschr. f. Immunf. Bd. 12. 1911. 85.

5) l. c.

teren Begründung, daß auch in diesem Befunde kein zwingender Beweis für die ausschlaggebende Bedeutung des Komplementes beim Zustandekommen des Shocks gegeben ist, da bei den schwer kranken Tieren auch andere Störungen für den Ausfall oder die Abschwächung der anaphylaktischen Erscheinungen verantwortlich sein können.

Ganz analoge Bedenken können auch gegen die Angabe von Sebastini[1]) über den Komplementschwund im experimentellen und klinischen Fieber geltend gemacht werden, wobei angenommen wird, daß (nach Friedberger) das Fieber zum anaphylaktischen Symptomenkomplex gehört. Für die Bedeutung der Komplementabnahme bei der Entstehung des anaphylaktischen Shockes ist dieser Befund jedenfalls von geringerem Ausschlage.

Die ausschlaggebende Rolle des Komplementes für die Entstehung des Shocks kann also aus den bisher vorliegenden Versuchen nicht erschlossen werden. Uns erschien es vor allem wichtig, zu untersuchen, ob es überhaupt noch gelingt, bei möglichst vollständig gebundenem, (fixiertem) Komplemente des Blutes einen akuten tödlichen Shock auszulösen.

Der Komplementschwund im aktiven anaphylaktischen Shock.

Als Versuchstiere wurden ausschließlich Meerschweinchen verwendet; die Vorbehandlung wurde in der bereits früher[2]) angeführten Weise durchgeführt, die intravenöse Reinjektion wurde stets erst in der dritten Woche, manchmal auch etwas später, nach abgeschlossener Vorbehandlung vorgenommen. Als Antigen dienten Pferdeserum, Rinderserum und Hühnereiweiß.

Alle Versuche wurden mit Zuhilfenahme der graphischen Methode am fixierten Tiere durchgeführt, wobei die Atembewegungen der Brust- und Bauchmuskeln in der bereits früher[3]) geschilderten Weise unter genauer Berücksichtigung der Zeitschreibung verzeichnet wurden. Dadurch wird nicht bloß eine sichere Beurteilung der in Betracht kommenden zeitlichen Verhältnisse ermöglicht, sondern man gewinnt auch in den Veränderungen der Atembewegungen beim letalen und auch beim vorübergehenden nicht letalen (inkompleten) Shock ein besser kontrollierbares Merkmal, als es die von andern Autoren meistens verwendeten Symptome des Kratzens, der Unruhe der Tiere usw. als Anfangserscheinungen des Shocks zu bieten vermögen. Übrigens kamen derartige Fälle von inkompletem Shock nur selten zur Beobachtung (unter 127 Tieren 5 mal = 4 Proz.) und wurden

---

1) Arch. di Farmacol. sperim. etc. 1911, Bd. 12 p. 450. Referiert im Zentralbl. der experim. Med. usw. Bd. I. 1912, 216.

2) Arch. f. exper. Path. usw. Bd. 65, 1911, 337 und Bd. 68, 1912, 83.

3) l. c.

nur dann verwertet, wenn die in jedem Falle vorgenommene Sektion eine Lungenblähung in einem oder in mehreren Lungenlappen ergab, während sie beim tödlichen Shock sich auf alle Lungenlappen erstreckt.

Die Blutentnahme zur Komplementbestimmung erfolgte in der Regel aus der art. carotis, in manchen Fällen jedoch direkt aus dem Herzen des im Shock eben eingegangenen oder getöteten Tieres. Jedem Tiere wurde vergleichshalber vor der Reinjektion etwas Normalblut aus der Carotis zur Komplementbestimmung entzogen (2—3 ccm); Zeit und Dauer jedes Eingriffes kamen auf der Kurve durch elektrische Markierung zur Verzeichnung.

Der Zeitpunkt für die Blutentziehung im Shock (zur Komplementbestimmung) fiel entsprechend der Angabe von Friedberger[1]) in keinem Falle vor die volle Ausbildung der anaphylaktischen Symptome. Da wir alle Versuche mit Zuhilfenahme graphischer Methoden durchführten, so war es uns möglich, jeweilig den Zeitpunkt der Blutentnahme genau zu markieren. Wir haben dabei hauptsächlich drei Perioden des akuten Shocks berücksichtigt, die an der Atemkurve sehr gut hervortreten: 1. Den Zeitpunkt unmittelbar nach dem Aussetzen der spontanen Atmungen, sobald die ersten krampfhaften Kontraktionen der Brust- und Bauchmuskeln eintreten; 2. bei voller Ausbildung dieser Kontraktionen und 3. nach Ablauf derselben, wenn die terminalen Kontraktionen einsetzen. Während dieser Perioden kann die Blutentnahme aus der Carotis erfolgen. Ist das aus irgend einem Grunde nicht möglich, oder wünscht man mit der Blutentnahme noch später vorzugehen, so kann man dieselbe auch aus dem Herzen des eben eingegangenen oder getöteten Tieres vornehmen, da Kontrollversuche an normalen Tieren ergeben hatten, daß, wenn man zwischen der Blutentnahme aus der Carotis und dem Herzen nur wenige Minuten zuwartet, die beiden Werte in der Regel übereinstimmen.

Das mittels einer dünnen ausgezogenen Pipette entnommene Blut wurde sofort hirudinisiert, dann in feine U-Röhrchen verteilt und zentrifugiert, das auf diese Weise gewonnene Plasma diente zur Komplementbestimmung. Die Verwendung des Hirudins bringt den Vorteil der sofortigen Plasmagewinnung mit sich, so daß die Komplementbestimmung stets längstens 2—3 Stunden nach der Blutentnahme vollendet wurde. Einige Kontrollversuche am Gerinnungsserum der gleichen Tiere ergaben, daß im Komplementgehalt dieses und des Hirudinplasma irgend ein wesentlicher quantitativer Unterschied nicht bestand; es stimmen auch die von uns gefundenen Werte des Komplementgehaltes im Hirudinplasma mit den von Friedberger[2]) im Gerinnungsserum bestimmten Werten gut überein. Das Hirudinplasma war in keinem unserer Versuche, weder vor noch nach dem Shock, hämoglobinhaltig, wenn nicht in speziellen Versuchen eine intravasale Hämolyse hervorgerufen worden war.

Die Komplementbestimmung wurde auf das Genaueste nach den von Friedberger[3]) gegebenen Vorschriften vorgenommen. Als Ambozeptor diente ein inaktiviertes Antirinder-Kaninchenserum, das stets genau aus-

1) Zeitschr. f. Immunf. usw. Bd. 3. 1909. 598.
2) Zeitschr. f. Immunf. usw. Bd. 3. 1909. 581.
3) l. c. p. 595.

gewertet wurde und bei den verschiedenen Tieren zwischen 200, 500 und 1000 Ambozeptoreneinheiten (AE) enthielt. Die Verdünnung des Ambozeptors wurde stets so gewählt, daß jedes Versuchsröhrchen 50 AE enthielt. Die Rinderblutkörperchenaufschwemmung wurde stets in 2,5 proz. Verdünnung verwendet, jedes Röhrchen erhielt je 1 ccm davon, die Gesamtmenge der Flüssigkeit in jedem Röhrchen betrug 3 ccm; als Verdünnungsflüssigkeit diente 0,9 proz. Kochsalzlösung.

Die Beurteilung der Hämolyse geschah nach einstündigem Aufenthalte im Thermostaten bei 38 Grad Celsius, komplette Hämolyse wird in den folgenden Tabellen mit +, inkomplette Hämolyse mit —, nahezu komplette mit ±, und fehlende Hämolye mit O bezeichnet.

Zur Reinjektion wurde in der Regel 1 ccm eines verdünnten Pferde- oder Rinderserums (1 : 4 — 1 : 8), oder die gleiche Menge verdünnten Hühnereiweißes verwendet (1 : 10) [1]).

Komplemetbestimmung bei Verwendung von Pferdeserum als Antigen.

Als Beispiel sei hier folgende Beobachtung angeführt:

Meerschweinchen Nr. 57, Gew. 460 g, erhält am 18. Oktober 1911 1 ccm Pferdeserum subkutan; am 6. November 1911 die intravenöse Reinjektion von 0,2 ccm Pferdeserum, tödlicher Shock 4 Min. 55 Sek. nach der Reinjektion. Über das Verhalten des Komplementes gibt die folgende Tabelle Aufschluß.

Tabelle I.

Komplement	Na Cl 0,9 %	Ambozeptor	Rinderblutkörperchen	Plasma I 1 Std. bei 38° C.	Plasma II 1 Std. bei 38° C.	Anmerkung
0,1	aufgefüllt auf 1 ccm	1 ccm = 50 AE (4fache Verdünnung eines 200 Ambozeptors	1 ccm 2,5 %	+	+	Plasma 1 = Carotisblut normal. Plasma II = Carotisblut während der terminalen Atmungen entn. 4 Min. 50 Sek. nach der Reinjek., Komplementschw. = 10 KE = 40 Proz.
0,08				+	—	
0,06				+	—	
0,04				+	—	
0,02				—	—	
0,01				—	0	
				25 KE	15 KE	

1) Das zur Reinjektion verwendete Pferdeserum war stets gut abgelagert und erwies sich auch bei einer Dosis von 4—5 ccm Vollserum atoxisch. Ebenso war das Rinderserum bei den verwendeten Reinjektionsdosen völlig ungiftig; Hühnereiweiß ergab selbst unverdünnt bei Meerschweinchen keine akuten Vergiftungserscheinungen.

Tabelle II.

Blutentnahme zur Komplementbestimmung vor und nach der Reinjektion mit Pferdeserum bei vorbehandelten Tieren.

Meerschweinchen Nr.	Gewicht in g	Reinjektionsdosis Pferdeserum in ccm	Blutentnahme	Hämolyse mit Komplementmengen in 1 ccm Volumen								Abs. Abnahme in Kompl. Einheiten	Abnahme in Prozent	Anmerkung
				0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,004	0,002			
44	490	0,2	vorher nachher 9 1/2 Min.	+ +	+ +	+ +	+ +	+ —	+ —	— —	— —	75	57	Die Blutentnahme nachher erfolgte nach Ablauf des Shocks aus dem Herzen. Tod im Shock nach 9 Min.
58	450	0,2	vorher nachher 6 Min.	+ +	+ +	+ —	— —	— —	— —			4,2	25,2	Tod i. Shock n. 6 Min 30 Sek. Die Blutentnahme nachher erfolgte aus der Carotis nach Ablauf der krampfh. Atemstöße.
57	460	0,2	vorher nachher 4 Min. 50 Sek.	+ +	+ —	+ —	+ —	— —	— 0			10	40	Blutentnahme nachher aus der Carotis während der terminalen Atmung. Tödl. Shock nach 4 Min. 55 Sek.
65	540	3,0	vorher nachher 10 Min. 30 Sek.	+ +	+ +	+ +	+ —	+ —	— 0			33,3	66,7	Blutentnahme nachher aus dem Herzen. Tod im Shock nach 10 Min.
66	610	1,0	vorher nachher 6 Min. 15 Sek.	+ +	+ +	+ —	+ —	— —	— —			12,5	50	Blutentnahme nachher aus dem Herzen. Tod im Shock nach 6 Min.
67	600	1,0	vorher nachher 2 Min.	+ +	+ +	+ +	+ +	— —	— —			0	0	Blutentnahme nachher aus d. Herzen. Tödl. Shock 1. Min. 30 Sek. nach der Reinjektion.
62	660	0,2	vorher nachher 50 Sek.	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	0,006 + —	0,004 — —	67	40	Blutentnahme nacher beim Auftreten der ersten krampfh. Atmungen aus der Carotis. Tod im Shock nach 1 Min. 15 Sek.

In der Tabelle II sind die bei Anwendung von Pferdeserum ausgeführten Komplementbestimmungen vereinigt. Es ergiebt sich aus derselben in Übereinstimmung mit den Angaben Friedbergers und anderen, daß, mit einer einzigen Ausnahme (Meerschweinchen Nr. 67), in allen Fällen das im akuten anaphylaktischen Shock aus der Carotis oder dem Herzen entnommene Blut, im Vergleiche mit dem Blute vor der Reinjektion einen deutlichen Komplementschwund erkennen läßt, der recht bedeutende Schwankungen (zwischen 25,2—75 Proz.) darbietet. Es wurde nicht weiter verfolgt, ob diese Schwankungen mit der Zeit der Blutentnahme, oder mit der Reinjektionsdosis, oder mit dem früheren oder späteren Einsetzen des Shocks in näherer Beziehung stehen. In den vorliegenden Versuchen scheint die Größe des Komplementschwundes zu der Intensität der Shockerscheinungen, weder mit bezug auf die Zeit des Eintrittes, noch auch auf die Größe der Shocksymptome, nicht in einer nachweislichen Beziehung zu stehen, nur die Konstanz des Schwundes ist das Markante. Allerdings haben wir auch in dieser Versuchsreihe bereits eine Ausnahme — Shock ohne Komplementschwund[1]) — nachweisen können, deren Erörterung aber erst später erfolgen soll.

Komplementbestimmung bei Verwendung von Rinderserum als Antigen.

Die untersuchten Fälle sind in der Tabelle III zusammengefaßt. Es geht aus derselben hervor, daß bei allen Fällen ein Komplementschwund im (eventuell nach dem) Shock nachweisbar war, der auch hier in recht bedeutenden Grenzen (zwischen 25,2 und 85 Proz.) schwankte. Bemerkenswert erscheint der beim Meerschweinchen Nr. 74 erhobene Befund. Bei sehr rasch nach der Reinjektion eintretendem Shock (Fig. 1) ergiebt die erste Blutentnahme im Shock (1 Minute 12,5 Sek. nach der Reinjektion) einen bedeutend geringeren Komplementschwund (25,2 Proz.) als die zweite 2 Min. 42 Sek. nach der vorausgehenden am Ende des Shocks erfolgenden Blutentnahme (85 Proz.). Das steht im Widerspruche mit der Angabe Friedbergers[2]), der keine erhebliche Zunahme des Komplementschwundes im Verlaufe des anaphylaktischen Zustandes (allerdings bei verschiedenen Tieren) konstatierte, dagegen in Übereinstimmung mit analogen

1) Auch Busson und Takahashi (l. c. p. 151. Nr. 3 und 4) führen analoge Befunde an.

2) l. c. p. 599.

Tabelle III.

Blutentnahme zur Komplementbestimmung vor und nach der Reinjektion mit Rinderserum bei vorbehandelten Tieren.

Meerschweinchen Nr.	Gewicht in g	Reinjektionsdosis Rinderserum in ccm	Blutentnahme	Hämolyse mit Komplementmengen in 1 ccm Volumen										Abs. Abnahme in Kompl. Einheiten	Abnahme in Prozent	Anmerkung
				0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,008	0,006	0,004	0,002	0,001			
46	550	0,3	vorher	+	+	+	+	—			—	0		25	50	Blutentnahme nachher aus d. Carotis zu Beginn der termin. Ateminnervationen. Tod im Shock nach 10 Min. 40 Sek.
			nachher 10 Min.	+	+	+	—	—			—	0				
74	525	0,2	vorher			+	+	+	+	+	—					Blutentnahme I nachh. aus d. Carotis bei Beginn d. krampfhaft. Atmungsinnervat. Blutentnahme II aus der Carotis (2 Min. 42 Sek. nach I) während d. term. Atmungsinnerv. Vgl. Fig. 1. Tod im Shock nach 4 Min. 20 Sek. nach Reinjekt.
			I nachh. 1 M. 12,5 S.			+	+	+	+	—	—			42	25,2	
			II nachher 2 Min. 42 Sek.			+	—	—	—	—	—			142	85	
47	410	0,3	vorher	+	+	+	+	+		—						Blutentnahme nachher aus d. Carotis am Schlusse d. krampfhaft. Atemstöße. Tod i. Shock 6 Min. 45 Sek. nach Reinjekt.
			nachher 6 Min. 20 Sek.	+	+	+	—	—		0				75	75	
105	430	0,2	vorher	+	+	+	±	±	—	—	—	0				Blutentnahme nachher aus d. Carotis zu Beginn d. krampfhaft. Atemstöße. Tod i. Shock 5 Min. 15 Sek. nach Reinjekt.
			nachher 4 Min. 25 Sek.	+	+	—	—	0	0	0	0	0		12,5	50	
106	460	0,2	vorher	+	+	+	+	+	—	—	—	—				Blutentnahme nachh. a. Carotis und Herz nach den termin. Atembeweg. Tod im Shock 10 Min. 20 Sek. nach Reinj.
			nachher 9 Min. 15 Sek.	+	+	—	—	—	—	—	—	—		16,7	83,3	
140	275	0,2	vorher	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	250	50	Blutentnahme nachher aus d. Carotis zu Beginn der krampfhaft. Atembew. Tod i. Shock 3 Min. 25 Sek. nach Reinjekt.
			nachher 2 Min. 30 Sek.	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—			

Befunden von Busson und Takahashi[1]). Wir haben diese Frage zunächst nicht weiter verfolgt, es muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben zu entscheiden, ob der Komplementschwund im Shock bei späterer Blutentziehung an dem noch lebendem Tiere gegenüber einer vorausgehenden an dem gleichen Tiere zu Beginn des Shocks vorgenommenen Blutentnahme gesetzmäßig einen größeren Wert zeigt, was für die Auffassung der Erscheinung gewiß von Belang wäre. Zunächst müssen wir auch bei den Rinderserumversuchen wie bei den Pferdeserumversuchen die Frage unentschieden lassen, ob die Größe des Komplementschwundes in einer nachweislichen Beziehung zur Intensität der Shockerscheinungen, zu dem zeitlichen Eintritte derselben und zur Größe der Reinjektionsdosis steht.

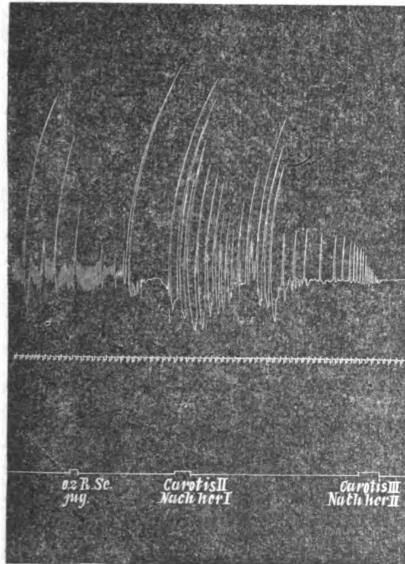


Fig. 1.
Mit Rinderserum vorbehandeltes Meerschw., Nr. 74, Gew. 525 g. Thoraxatmung (vgl. Tab. III).

Das Auftreten eines anaphylaktischen Shockes ohne Komplementschwund haben wir aber in dieser Versuchsreihe nicht feststellen können. Wohl aber haben wir konstatiert, daß auch normale Meerschweinchen nach intravenöser Zufuhr von Rinderserum und Pferdeserum einen analogen Komplementschwund wie vorbehandelte Tiere darbieten können, der aber gelegentlich auch fehlen kann (vgl. Tab. IV, Nr. 76). Ähnliche Beobachtungen haben auch Tsuru[2]) sowie Busson und Takahashi[3]) für normale Meerschweinchen bei Anwendung von normalem Hunde- und Kaninchenserum gemacht[4]). Es kann also auch ein Komplementschwund durch injiziertes heterologes Blutserum ohne Ausbildung anaphylaktischer Erscheinungen zustande kommen. Dagegen konnten wir an Normaltieren bei Verwendung von Hühnereiweiß zur intravenösen Injektion in zwei da-

1) l. c. p. 156 f.

2) l. c. p. 621/22.

3) l. c. p. 160 f.

4) Auch hier macht sich (Meerschw. Nr. 78) die Erscheinung geltend, daß der Komplementschwund nach Rinderseruminjektion bei einer späteren Blutentnahme größer als bei der vorausgehenden ist, während diese Erscheinung im Versuche Nr. 68 bei Verwendung von Pferdeserum nicht nachweisbar ist.

Tabelle IV.

Blutentnahme zur Komplementbestimmung vor und nach der Injektion von Rinder-, Pferdeserum und Hühnereiweiß bei Normaltieren.

Meerschweinchen Nr.	Gewicht in g	Injektionsdos. Rinderserum in ccm	Blutentnahme	Hämolyse mit Komplementmengen in ccm Volumen										Abs. Abnahme in Kompl. Einheiten	Abnahme in Prozent	Anmerkung
				0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,008	0,006	0,004	0,002	0,001			
76	550	1,0	vorher	+	+	+	+	—								Blutentnahme nachher I aus
			I nachher 70 Sek.	+	+	+	+	—						0	0	Carotis 70 Sek. nach Injektion;
			II nachh. 7 M. 10 S.	+	+	+	+	—						0	0	Blutentnahme nachher II aus Carotis 7 Min. 10 Sek. nach I.
78	455	0,2	vorher		+	+	+	+	—	—	—					Blutentnahme nachher I aus
			I nachher 60 Sek.		+	+	+	+	—	—	—			0	0	Carotis 60 Sek. nach Injektion;
			II nachher 10 Min.		+	+	+	—	—	—	—			50	50	Blutentnahme nachher II aus Carotis 10 Min. nach I.
68	770	0,4 Pferdeserum	vorher	+	+	+	—	—								Blutentnahme nachher I aus
			I nachher 50 Sek.	+	—	—	—	—						12,5	50	Carotis 50 Sek. nach Injektion;
			II nachher 7 Min.	+	—	—	—	—						12,5	50	Blutentnahme nachher II aus Carotis 7 Min. nach I.
F	480	1,0 Hühnereiw. 1 : 10	vorher		+	+	+	+	+	+	—	—				Blutentnahme nachher I und II aus der Carotis.
			I nachher 2 Min.		+	+	+	+	+	+	—	—		0	0	
			II nachher 10 Min.		+	+	+	+	+	+	—	—		0	0	
69	640	2,0 Hühnereiweis unverdünnt	vorher	+	+	+	+	—								Blutentnahme nachher I und
			I nachh. 1 M. 25 S.	+	+	+	+	—						0	0	II aus der Carotis, letzteres
			II nachher 12 Min.	+	+	+	+	—						0	0	Plasma leicht hämolysiert.

raufhin untersuchten Fällen keinen Komplementschwund im Carotisblut feststellen, u. z. weder bei Verwendung von verdünntem (1 : 10) noch von unverdünntem Hühnereiweiß (Tab. IV, Nr. F u. 69), womit aber die Möglichkeit, daß ein solcher bei Häufung der Versuche doch gelegentlich eintreten kann, nicht ausgeschlossen ist.

Komplementbestimmung bei Verwendung von Hühnereiweiß als Antigen.

Die untersuchten Fälle sind in der Tabelle V zusammengestellt. Es zeigt sich, daß unter neun Beobachtungen sechsmal (= 66,7 Proz.) ein Komplementschwund des Blutes im und nach dem Shock nicht, in zwei Fällen (= 22,3 Proz.) dagegen sicher nachweisbar war (Nr. 98, 103), während in einem Falle, der ein von vornherein sehr komplementarmes Tier betraf (Nr. 108), eine deutliche Zunahme des Komplementgehaltes im und nach dem Shock konstatiert werden konnte. Die Bestimmungen weisen also darauf hin, daß bei der Verwendung von Hühnereiweiß als Antigen in der Mehrzahl der Fälle bei Meerschweinchen ein typischer, anaphylaktischer, tödlicher Shock ohne Komplementschwund im Blute zustande kommen, wohl aber in einzelnen Fällen ein solcher vorhanden sein kann. Die schon bei den analogen Versuchen mit Pferdeserum angedeutete Möglichkeit über die Auslösung eines akuten anaphylaktischen Shocks ohne Komplementschwund im Blut, welche mit einer analogen Angabe Tsurus, so wie von Busson und Takahashi übereinstimmt, hat durch die eben mitgeteilten Versuche mit Hühnereiweiß am Meerschweinchen eine wesentliche Stütze erfahren.

Die Versuche sind auf das genaueste nach den exakten quantitativen Methoden Friedbergers zur Bestimmung des Komplementgehaltes ausgeführt worden und haben immer wieder das gleiche Ergebnis geliefert; an der Richtigkeit dieser Resultate über anaphylaktischen Shock ohne Komplementschwund bei Verwendung von Hühnereiweiß (event. Pferdeserum) kann ebensowenig gezweifelt werden, wie an der Richtigkeit der Resultate über anaphylaktischen Shock mit Komplementschwund, die sowohl bei der Verwendung von Pferdeserum und Hühnereiweiß, stets aber bei der Verwendung von Rinderserum zur Beobachtung kamen.

Das bedeutet mit andern Worten, daß der Komplementschwund im Gefolge des akuten, aktiven anaphylaktischen Shockes beim Meerschweinchen vorhanden sein kann, aber nicht vorhanden sein muß. Es macht den Eindruck, als ob der Komplementschwund mehr von

der Art des verwendeten Antigens und vielleicht auch von andern noch nicht näher eruierten Verhältnissen, als vom Shock selbst abhängig wäre, nachdem ein akuter anaphylaktischer Shock ohne Komplementschwund bei gewissen Antigenen sehr häufig vorkommt, andererseits aber ein solcher Schwund bei anderen Antigenen, sonst aber gleichen Versuchsbedingungen, sehr häufig vorhanden ist. Jedenfalls weisen die bisherigen Beobachtungen darauf hin, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen beim tödlichen, akuten, aktiven Shock des anaphylaktischen Meerschweinchens dem Komplementschwunde nicht jene wesentliche Bedeutung zukommen kann, die ihr hauptsächlich auf Grundlage der Arbeiten Friedbergers und seiner Schule zuerkannt wird.

In der Literatur, soweit sie uns zugänglich ist, haben wir keine Angaben über Komplementbestimmungen im Blute bei Anwendung von Hühnereiweiß als Antigen zur Auslösung einer aktiven Anaphylaxie auffinden können. Friedberger erwähnt zwar, daß Fleischmann und Michaelis[1]) „einen ähnlichen Komplementschwund bei mit Eiweiß präparierten Kaninchen beobachtet haben“, allein die Versuchsbedingungen dieser Autoren sind, wie schon Sleeswijk[2]) hervorhob, ganz andere, indem es sich dabei um sehr lange Vorbehandlung zur Erzielung stark präzipitierender Sera handelte. Es könnte aber immerhin auch unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen bei Hühnereiweiß als Antigen in vereinzelten Fällen ein Komplementschwund im Shock nachweisbar sein.

Anaphylaktischer Shock bei gebundenem Komplement des Blutes.

Durch die bisherigen Versuche erschien uns die Rolle des Komplementes für das Zustandekommen des anaphylaktischen Shockes noch nicht genügend geklärt zu sein. Denn auch bei jenen Versuchen, die durch das Erscheinen eines anaphylaktischen Shockes ohne Komplementschwund eine mehr nebensächliche Bedeutung des Komplementes für die anaphylaktische Vergiftung nahezulegen schienen, konnte das Ausbleiben einer quantitativen Abnahme des Komplementgehaltes nicht unbedingt in dem Sinne gedeutet werden, daß eine qualitative Mitwirkung des Komplementes nicht trotzdem stattgefunden habe. Nur wenn der Nachweis gelingt, daß ein akuter anaphylaktischer Shock bei intravasaler Reinjektion noch zustande kommt, wenn

1) Mediz. Klinik 1906. 21.
2) Zeitschr. f. Immunf. usw. Bd. 5. 1910. 580.

Tabelle V.

Blutentnahme zur Komplementbestimmung vor und nach der Reinjektion von Hühnereiweiß bei vorbehandelten Tieren.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Reinj.-Dosis Hühnereiw. in ccm 1:10	Blutentnahme	Hämolyse mit Komplementmengen in 1 ccm Volumen										Abs. Abnahme in Kompl.-Einh.	Abnahme in Proz.	Anmerkung
				0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,008	0,006	0,001	0,002	0,001			
71	470	1,0	vorher		+	+	+	—	—	—	0					Blutentnahme nachher I aus der Carotis während der term. Atembew., Blutentn. nachh. II aus dem Herzen nach dem Shock Tod im Shock 4 Min. nach Reinj.
			I nachh. 3 Min. 20 S.		+	+	+	—	—	—	0			0	0	
			II „ 1 „ 50 „		+	+	+	—	—	—	0			0	0	
72	410	1,0	vorher		+	+	±	—	—	—	0					Blutentnahme nachher I aus der Carotis bei Beginn der krampfhaften Atembeweg., Blutentn. nachher II aus dem Herzen nach dem Shock. Tod im Shock 8 Min nach Reinj.
			I nachh 2 Min. 20 S.		+	+	±	—	—	—	0			0	0	
			II „ 9 „		+	+	±	—	—	—	0			0	0	
97	510	1,0	vorher			+	+	—	—	0	0					Blutentn. nacher aus der Carotis auf der Höhe des Shocks. Tod im Shock 2 Min. 20 Sek. nach Reinj.
			nachher 1 Min. 25 S.			+	+	—	—	0	0			0	0	
98	450	1,0	vorher			+	+	+	±	—	—	0				Blutentnahme nachher aus der Carotis auf der Höhe des Shocks. Tod im Shock 3 Min. 20 Sek. nach Reinj.
			nachher 1 Min. 55 S.			+	+	±	—	—	—	0		50	50	
100	370	1,0	vorher	+	+	+	—	—	—	—	0					Blutentnahme nachher aus der Carotis auf der Höhe des Shocks. Tod im Shock 3 Min. 40 Sek. nach der Reinjekt.
			nachher 2 Min. 35 S.	+	+	+	—	—	—	—	0			0	0	

Fortsetzung von Tabelle V.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Reinj.-Dosis Hühnereiw. in ccm 1:10	Blutentnahme	Hämolyse mit Komplementmengen in 1 ccm Volumen										Absol. Abnahme in Kompl.-Einh.	Abnahme in Proz.	Anmerkung
				0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,008	0,006	0,004	0,002	0,001			
108	340	1,0	vorher	—	—	—	—	0	0	0	0	0				Blutentnahme nachher I aus der Carotis während der terminalen Atembew.; Blutentnahme nachher II 3 Minuten später aus dem Herzen, Tier sehr komplementarm, zeigt deutliche Zunahme des Komplementes im und nach dem ganz typischen Shock. Tod im Shock 5 Minuten 10 Sek. nach Reinjektion.
			I nachher 3 Min.	±	±	—	—	—	—	—	0	0				
			20 Sek.	±	±	—	—	—	—	—	0	0				
			II nachher 1 Min. 50 Sek.													
114	425	1,0	vorher	+	+	+	+	+	+	+	+	—	–			Blutentnahme nachher aus der Carotis, auf der Höhe des Shocks. Tod im Shock 1 Min. 45 Sek. nach Reinjektion.
			nachher 55 Sek.	+	+	+	+	+	+	+	+	—	–	0	0	
102	400	1,0	vorher		+	+	+	+	+	+	±	–				Blutentnahme nachher aus der Carotis gegen Ende der krampfhaften Atembeweg. Tod im Shock 4 Min. 10 Sek. nach Reinjektion
			nachher 3 Min. 5 Sek.		+	+	+	+	+	+	±	—		0	0	
103	350	1,0*	vorher		+	+	+	+	+	+	+	—				Blutentnahme nachher aus der Carotis zu Beginn der krampfhaften Atembeweg. Tod im Shock 2 Min. 35 Sek. nach Reinjektion.
			nachher 1 Min. 15 Sek.		+	+	+	+	+	+	—	—		83	33,2	

* Einige Versuche, bei welchen diese Reinjektionsdosis überschritten wurde (2—3 ccm H.-Eiw. 1:10), ergaben häufiger, aber nicht regelmäßig Komplementschwund in und nach dem Shock.

vorher das Komplement im Blute vollständig oder so gut wie vollständig gebunden, oder in einen nicht aktiven und nicht mehr aktionsfähigen Zustand übergeführt worden ist, und wenn auch nach dem Ablauf der Shockerscheinungen freies Komplement im Blute nicht nachweisbar ist, nur dann erschien uns der Schluß gerechtfertigt, daß zum Zustandekommen des Shockes die Mitwirkung des Komplementes nicht als notwendig bezeichnet werden könne.

Von diesem Gesichtspunkte aus wurde in mehrfacher Weise versucht, eine ausreichende Verminderung des Komplementgehaltes im Blute zu erzielen. Es wurde nach dieser Richtung geprüft die Injektion von Wasser in das Blut, die intravenöse Zufuhr verdünnter Säuren, namentlich der weniger giftigen Phosphorsäure, (1/4 n-H_3PO_4), verdünnter Alkalien, ferner die intravenöse Injektion 5—10 Proz. Glykogenlösungen (Wendelstadt[1]), Wassermann und Citron[2]), von Gelatine, von Argoferment[3]) und anderen kolloidal gelösten Stoffen (Normalsera).

Aber die Verminderungen des Komplementgehaltes, die wir auf diese Weise erzielten, waren entweder zu schwach und konnten deshalb nicht genügen, oder sie waren bei der raschen Regeneration des Komplementes in vivo (Schütze und Scheller[4])) zu kurzdauernd, oder sie waren zu inkonstant, oder aber es war die lebensbedrohende Giftwirkung der verwendeten Substanzen, wie bei der Injektion verdünnter Säure, Glykogen und von Argoferment, doch eine so große, daß der Tod der Tiere früher eintrat, ehe ein genügender Tiefstand des Komplementgehaltes im Blute erzielt werden konnte.

Wir wollen von allen diesen zeitraubenden Versuchen hier nur zwei Glykogenversuche anführen, weil bei ihnen immerhin ein beträchtlicher Tiefstand des Komplementes erzielt werden konnte, während in andern in gleicher Weise angestellten Versuchen die Komplementabnahme geringer war oder auch ganz fehlte.

26. November 1912. Meerschweinchen Nr. 64, Gewicht 700 g. Nachdem etwas Blut aus der Carotis zur Bestimmung des normalen Komplementgehaltes entzogen wurde, werden 5,5 ccm einer konz. wässrigen

---

1) Zentralbl. f. Bakter. I. Orig. Bd. 34. 1903. 831.

2) Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 4. 1907. 282.

3) Vgl. Landsteiner und Stankovic, Zentralbl. f. Bakter. usw. I. Orig. Bd. 52. 1906. 353; ferner Biltz, Much u. Siebert, in Behrings Beiträgen z. exper. Therap. Heft 10. 1905. 44. Für die Herstellung und Überlassung eines sehr wirksamen Argofermentes sind wir der chem. Fabrik von Heyden, Radebeul zu großem Danke verpflichtet.

4) Arch. f. Hyg. Bd. 36. 1901. 270. 459.

Glykogenlösung (0,5 Glykogen auf 10 ccm H_2O) intravenös injiziert. Es tritt binnen kurzem Lungenödem und mangelhafte Atmung ein, weshalb künstlich ventiliert wird. 8 Minuten nach der Injektion wird neuerdings Blut aus der Carotis entzogen und 25 Minuten später Herzblut. In dem zweiten Carotisblute und im Herzblute betrug die Abnahme des Komplementes in beiden gleichmäßig 12,5 KE = 50 Proz., also eine Abnahme um die Hälfte. Die beiden Plasmen waren hämoglobinhaltig (Glykogenwirkung), das Normalplasma nicht.

4. Juli 1911. Meerschweinchen Nr. 50, Gewicht 450 g. Vorbehandelt vom 7. Juni bis 13. Juni mit dreimaliger subkutaner Injektion von je 0,2 ccm Pferdeserum; Komplementgehalt des Carotisplasma normal = 100 KE. Komplementgehalt des Carotisplasma 3 Minuten nach intravenöser Injektion von 1 g Glykogen 12,5 KE

Differenz 87,5 = 87,5 Proz.

Es wurden dann sofort 3 ccm Vollpferdeserum injiziert, worauf nach 1 Minute 45 Sekunden typischer tödlicher Shock auftrat.

Analoge Resultate konnten auch bei intravenöser Injektion größerer Dosen von Normalserum (5—6 ccm Pferdeserum) an mit Hühnereiweiß vorbehandelten Meerschweinchen erzielt werden. Die Komplementverminderung konnte niemals über 80—85 Proz. gesteigert werden; immer ergab die nachträgliche Reinjektion von 1 ccm verd. Hühnereiweißes (1 : 10) bei diesen Tieren einen typischen tödlichen Shock.

Wenn nun auch in diesen Versuchen eine vorausgehende ganz bedeutende Komplementabnahme das nachträgliche Eintreten des Shocks in keiner merkbaren Weise beeinflußte, so war durch dieselben doch das oben aufgestellte Postulat noch nicht erfüllt. Das gelang erst, als nach dem Vorgange von Wassermann[1]) ein kräftig wirkendes Antikomplementserum vom Kaninchen, durch subkutane Behandlung mit frischem Meerschweinchenserum gewonnen, in Anwendung gezogen wurde.

Im ganzen wurden die Sera von 4 Antikomplementkaninchen verwendet.

Antikompl.-Kaninchen I, Gewicht 2120 g, erhält vom 22. Februar bis 7. März 1912 im ganzen 70,5 ccm frisches Meerschweinchenserum, 7 subkutane Injektionen, je 8—12 ccm in Zwischenräumen von 2—3 Tagen, entblutet am 9. März 1912.

Antikompl.-Kaninchen II, Gewicht 2600 g, erhält vom 18. März bis 9. April 1912 im ganzen 124,5 ccm frisches Meerschweinchenserum, 10 subkutane Injektionen, je 7—19 ccm in Zwischräumen von 2—3 Tagen, entblutet am 11. April 1912.

Antikompl.-Kaninchen III, Gewicht 2000 g, erhält vom 19. April bis 10. Mai 1912 im ganzen 96,0 ccm frisches Meerschweinchenserum, 10 subkutane Injektionen, je 7—12 ccm in Zwischenräumen von 2—3 Tagen, entblutet am 13. Mai 1912.

1) Zeitschr. f. Hyg. u. Infktkrankh. Bd. 37. 1901. 173 f.

Antikompl.-Kaninchen IV, Gewicht 2400 g, erhält vom 21. Mai bis 7. Juni 1912 im ganzen 66 ccm frisches Meerschweinchenserum, 7 subkutane Injektionen je 7—13 ccm in Zwischenräumen von 2—3 Tagen, entblutet am 10. Juni 1912.

Alle Tiere vertrugen die mehrfachen Injektionen ohne jede Störung ihres Befindens und nahmen nur wenig an Körpergewicht ab. Nur das Kaninchen IV bekam infolge einer Unachtsamkeit bei der 5. Injektion eine septische Entzündung an der Injektionsstelle und mußte deshalb vorzeitig entblutet werden.

Die Antikomplementsera wurden sowohl bezüglich ihres Antikomplementgehaltes als bezüglich ihrer Präzipitinwirkung gesondert ausgewertet. Der Antikomplementgehalt wurde durch Bestimmung der hämolytischen Grenze von frischem Meerschweinchenserum gegen sensibilisierte Rinderbluterythrozyten, der Präzipitingehalt durch Bestimmung der Fällungsgrenze des Antikomplementserums (Präzipitin) gegen die verwendete Komplementmenge ermittelt. Die Antikomplementsera I, II und III ergaben quantitativ die gleichen Werte, weshalb hier als Beispiel nur eines derselben (Serum II) angeführt wird; die Art der Bestimmung geht aus Tabelle VII hervor.

In unsern drei Antikomplementseris wurde demnach ein Teil frisches Meerschweinchenkomplement durch $\frac{1}{2}$ Teil Antikomplement abgesättigt, während ein Teil des Meerschweinchenserums bereits durch $\frac{1}{3}$ Teil des Antikomplementserums gefällt wurde. Unsere Sera waren demnach stärker, als die von Wassermann[1]) zu andern Zwecken verwendeten. Nur unser Antikomplementserum IV war aus dem bereits angegebenen Grunde in seinem Antikomplementgehalte schwächer als unsere Sera I—III ausgefallen, indem bei denselben $\frac{A}{K} = 1$ bestimmt wurde, d. h. ein Teil Komplement wurde durch einen Teil Antikomplement abgesättigt; der Präzipitingehalt war übrigens auch in diesem Serum der gleiche wie in den drei anderen $\left(\frac{P}{K} = \frac{1}{3}\right)$. Aber auch dieses schwächer antikomplementär wirkende Serum konnte mit Erfolg für unsere Zwecke verwendet werden (vgl. später).

Die Verwendung dieser Antikomplementsera wurde nun in der Weise vorgenommen, daß bei vorbehandelten Meerschweinchen, deren Komplementgehalt im Carotisblute vor dem Versuche bestimmt wurde, zunächst eine größere Menge Antikomplementserum intravenös langsam injiziert wurde, worauf nach neuerlicher Carotisblutentnahme (behufs Komplementbestimmung) sofort die Reinjektion, und während oder nach erfolgtem Shock eine neuerliche Blutentnahme (aus Carotis oder dem Herzen) zu dem gleichen Zwecke erfolgte. Im ganzen wurden in dieser Weise 9 Versuche durchgeführt, 8 Tiere waren mit Hühnereiweiß, eines mit Rinderserum vorbehandelt. In keinem Falle blieb der Shock aus, er verlief ebenso typisch wie ohne

1) a. a. O. S. 184.

Tabelle VI.

Auswertung des Antikomplementserums Nr. II.

Auswertung des Antikomplementes[3]								Auswertung des Präzipitins				
Ambozeptor[1]	Komplement[2]	Antikomplement	5 % Rinderblutkörperchen	Na Cl 0,9 %	Hämolyse nach 2 Stunden bei 38° C	Antikomplement	Anmerkung	Komplement	Präzipitin	Gesamt-Volumen	Fäll. nach 2 Stunden bei 38° C	Anmerkung
0	0,06	0	1 ccm	0,5 ccm	0	Kontrolle	Bei 0,03 Antikomplement ist noch eben merkliche Hämolyse kenntlich. K : A = 0,06 : 0,03 = 2 : 1 $\frac{A}{K} = \frac{1}{2}$	0,06	0,06	1,6 ccm	+	Grenze der Füll. bei 0,02 Präzipitin. K:P = 3:1 $\frac{P}{K} = \frac{1}{3}$
4 AE	0,06	0	"	0,5 ccm	+	Kontrolle		0,06	0,04	"	+	
"	0,06	0,002	"	Ers. zu 0,5	+	0,002		0,06	0,02	"	+	
"	0,06	0,004	"	"	+	0,004		0,06	0,01	"	0	
"	0,06	0,006	"	"	+	0,006		0,06	0,008	"	0	
"	0,06	0,008	"	"	+	0,008		0,06	0,006	"	0	
"	0,06	0.01	"	"	+	0,01		0,06	0,004	"	0	
"	0,06	0,02	"	"	+	0,02		0,06	0,002	"	0	
"	0,06	0,03	"	"	—	0,03		0,06	0,001	"	0	
"	0,06	0,04	"	"	0	0,04		0,06	0,0008	"	0	
"	0,06	0,05	"	"	0	0,05		0,06	0,0006	"	0	
"	0,06	0,06	"	"	0	0,06		0,06	0,0004	"	0	
								0,06	0,0002	"	0	

[1]) Kaninchen-Rinderblutambozeptor von 1000 AE.
[2]) Frisches Meerschweinchenserum.
[3]) Eine nach zwei Monaten nochmals vorgenommene Auswertung ergab das gleiche Resultat.

vorausgegangene Antikomplementseruminjektion und führte entweder in wenigen Sekunden oder in einigen Minuten unter den charakteristischen Erscheinungen zum Tode der Tiere.

Die ausgeführten Versuche lassen sich in zwei Gruppen teilen: Bei der ersten Gruppe (drei Versuche, Tab. VII, Nr. 116, 121, 123) wurden 5—10 ccm Antikomplementserum auf einmal, kurz vor der Reinjektion langsam intravenös eingeführt, bei der zweiten Gruppe (sechs Versuche, Tab. VIII, Nr. 122, 127, 128, 129, 136, 139) wurden kleinere Mengen Antikomplementserum (1,5—3 ccm) in kurzen Zwischenräumen hintereinander, also etwa die gleiche Menge wie in der ersten Gruppe, fraktioniert eingeführt, ehe die Reinjektion vorgenommen wurde. Diese zweite Methode hat sich besser bewährt als die erste, und hat erst zu beweisenden Resultaten geführt.

Die Injektion des Antikomplementserum wurde trotz der gewiß nicht als klein zu bezeichnenden Dosis, während der Dauer des Versuche gut vertragen; bei einzelnen Tieren trat meist im Anschluß an die erste oder zweite Injektion eine insuffiziente Atmung ein, die aber durch die sofort vorgenommene Tracheotomie beseitigt werden konnte; Einleitung der künstlichen Ventilation war in keinem Falle nötig[1]). Immer aber wurde das Antikomplementserum zu den folgenden Versuchen möglichst frisch verwendet, da schon vom 5.—6. Tage nach der Herstellung Niederschläge im Serum auftreten können, wodurch eine Giftigkeit solcher Sera, auch ohne nachweisbare bakterielle Verunreinigung, zustande zu kommen scheint.

Die antikomplementäre Wirkung der verwendeten Kaninchensera wurde sowohl im Blute des injizierten Tieres (Meerschweinchen) als auch im Antikomplementserum selbst geprüft. Es zeigte sich, daß das Carotisplasma des Meerschweinchen Nr. 129, dessen Komplementgehalt nach fraktionierter Injektion von 9,5 ccm Antikomplementserum II auf 0 gesunken war, weder durch das nach der Methode von Ferrata[2]) isolierte Mittelstück, noch durch das Endstück für sich allein (in $^1/_{10}$ facher Verdünnung) in seiner hämolytischen Wirkung gegen sensibilisierte Rindererythrozyten bei Ambozeptorenüberschuß (50 AE), wohl aber durch beide gemeinsam ergänzt werden konnte. Es war also in dem betreffenden Meerschweinchenserum nach der Antikomplementinjektion eine antikomplementäre Wirkung gegen jedes

1) Einmal trat bei einem Normalmeerschweinchen (Versuch vom 18. April 1912, Gewicht 415 g) nach fraktionierter Injektion (3 Portionen innerhalb 10 Min.) von im ganzen 8 ccm Antikomplementserum II, das seit dem 12. April im dunkeln und kühlen Raum aufbewahrt wurde, ein plötzliches Sistieren der Atmung unter den gleichen Erscheinungen wie beim anaphylaktischen Shock ein. Das Serum enthielt einen deutlichen Bodensatz, wurde jedoch steril befunden.

2) Ferrata, Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 13, 366.

Tabelle VII (Erste Gruppe).

Komplementbestimmung im Blute vor und nach einer einmaligen Injektion von Antikomplementserum und während oder nach dem nachträglich ausgelöstem tödlichem anaphylaktischem Shock.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Reinjektions-dosis Hühner-eiweiß in ccm	Antikomple-mentser. Nr.	Blutentn.	Hämolyse[1]) mit Komplementmengen in ccm Volumen										Abs. Abnahme in Kompl. Einheiten	Abnahme in Prozent	Anmerkung
					0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,008	0,006	0,004	0,002			
116	420	1	Nr. 1	vorher	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—			Blutentnahme vorher aus der Carotis; nachher I aus der Carotis 10 Min. nach Antikomplementser.; nachher II aus dem Herzen nach abgelauf. Shock, 2 Min. 55 Sek. nach Reinjektion.
		1 : 10	5 ccm	nachher I	+	+	+	+	+	—	—	—	0	0	200	80	
			intravenös	nachher II	+	+	+	+	+	—	—	—	0	0	200	80	
121	360	1	Nr. I	vorher	+	+	+	+	+	+	+	±	—	0			Blutentnahme vorher aus der Carotis; nachher I aus der Carotis 5 Min. 35 Sek. nach Antikomplementserum, 1 Min. 40 Sek. später Reinjektion. Nachher II aus Carotis 1 Min. 40 Sek. nach Reinjektion, am Ende des Shocks.
		1 : 10	7 ccm	nachher I	+	+	±	—	—	—	—	0	0	0	112,5	90	
			intravenös	nachher II	+	+	±	—	—	—	—	0	0	0	112,5	90	
123	360	1	Nr. I	vorher	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—			Blutentnahme vorher aus der Carotis; nachher I aus Carotis 5 Min. 45 Sek. nach Antikomplementser. 55 Sek. später Reinjektion. Nachher II aus Carotis 2 Min. 5 Sek. nach Reinjektion auf der Höhe des Shocks. Vgl. Kurve 2.
		1 : 10	10 ccm	nachher I	+	±	—	—	—	0	0	0	0	0	240	96	
			intravenös	nachher II	+	±	—	—	—	0	0	0	0	0	240	96	

[1]) Die Zusammensetzung des hämolyt. Systems war die gleiche wie in den vorausgehenden Versuchen.

einzelne der Komplementteilstücke nachweisbar[1]). Und ebenso zeigte auch das Kaninchenantikomplementserum (II) in vitro untersucht eine antikomplementäre Wirkung gegen beide Teilstücke des Komplementes. Es war also in unseren Versuchen eine Ausschaltung (Fixation) des ganzen Komplementes gewährleistet.

Aus der Tabelle VII geht hervor, daß bereits eine einmalige intravenöse Injektion von 5 ccm Antikomplementserum eine Abnahme des Komplementgehaltes im Blute um ca. 80 Proz. hervorbringt[2]), und daß man durch Verdoppelung der injizierten Antikomplementserummenge diesen Schwund bis auf 96 Proz. herunterdrücken kann. Der Shock trat in den drei Fällen dieser Gruppe prompt und ganz typisch ein. (Vgl. Fig. 2.) Da nun aber die ein-

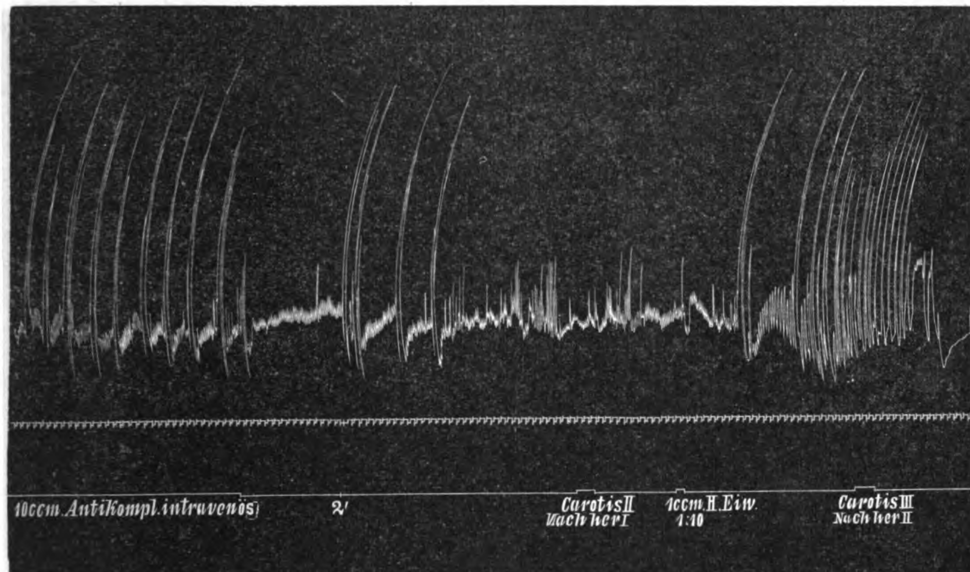


Fig. 2.
Mit Hühnereiweiß vorbehandeltes Meerschweinchen Nr. 123. Gew. 360 g. Thoraxatmung. Intravenöse Injektion von 10 ccm Antikomplementserum I innerhalb 2 Min. 40 Sek. Reinjektion von H-Eiw. Akuter tödl. Shock (vgl. Tab. VII).

malige Injektion einer noch größeren Flüssigkeitsmenge in das Blut behufs Erzielung eines noch größeren Komplementschwundes doch immerhin mit Gefahren für das Tier verbunden sein konnte, und da die Wirkung des Antikomplementserums auch gegen höhere Werte als 0,1 Komplement geprüft werden mußte, so wurde in der zweiten

1) Vgl. Nedvigailov u. Budkewicz, Zeitschr. f. Immunf. Bd. 12. 1912. 695.

2) Die Injektion von 8—10 ccm normales inaktiviertes Kaninchenserum erzielte in zwei Versuchen an vorbehandelten Meerschweinchen (Hühnereiweiß) eine Komplementabnahme von ca. 50 Proz. (maximum).

Gruppe von Versuchen (Tab. VIII) die intravenöse Injektion kleiner Antikomplementportionen fraktioniert vorgenommen (vgl. S. 337), nachdem einige Vorversuche gezeigt hatten, daß der durch eine Antikomplementseruminjektion (von 2—3 ccm) erreichte Tiefstand des Komplementes sich nur langsam hebt und durch eine nach wenigen (4—5) Minuten erfolgte Nachinjektion noch weiter als das erstemal gesteigert werden kann.

Das Blutserum der nach der Komplementinjektion entnommenen Blutproben zeigte niemals irgend welche auffällige Veränderungen gegenüber dem Normalserum, namentlich fehlten hämolytische Erscheinungen vollständig, sowohl vor als nach dem Shock. Dagegen zeigte das Gesamtblut nach der Antikomplementinjektion Veränderungen, welche nicht anders als im Sinne einer besonderen Verklebung oder Verklumpung der Erythrozyten gedeutet werden konnten, wenn man auch im nativen Blut makroskopisch nichts abnormes wahrnehmen konnte. In der Pipette jedoch, in welcher das Blut aus der Carotis oder dem Herzen nach der Antikomplementinjektion aufgefangen wurde, trat beim Antrocknen des Blutes in dünner Schichte ein eigenartiges Bild tüpfel- oder punktförmiger dicht nebeneinander liegender roter Flecken oder Fleckchen hervor, während das unter analogen Bedingungen angetrocknete Normalblut eine mehr gleichmäßige homogen rote Fläche darbot. Es wurden mehrfache Versuche zur Deutung dieser eigenartigen Erscheinung durchgeführt, die bisher jedoch sichere Ergebnisse nicht erbrachten, weshalb auf dieselben vorläufig nicht näher eingegangen wird. Das mikroskopische Bild des frisch untersuchten Blutes zeigt vielfach grobe Verklumpungen der Erythrozyten, die durch Zusatz von etwas Kochsalzlösung sofort zum Schwinden gebracht werden können.

Um eine echte Agglutination der Erythrozyten kann es sich schon aus diesem Grunde nicht handeln, wir vermuten vielmehr, daß aus noch unbekannter Ursache eine Viskositätssteigerung im Blute nach der Antikomplementinjektion mit deutlicher Erythrozytenverklumpung eingetreten ist. Als Stütze dieser Vermutung möchten wir nur darauf hinweisen, daß das Blut nach der Antikomplementinjektion aus der Carotis in die eingeführte Glaspipette nur langsam aufsteigt, während die Atmung des Tieres (vgl. Fig. 2 und 3) keine wesentliche Veränderungen erkennen läßt; auch das Herz schlägt, soweit man das aus der Inspektion erkennen kann, um diese Zeit noch kräftig, Blutdruckversuche sind noch ausständig.

Wesentliche Veränderungen der Atmung wurden nach der Antikomplementinjektion nicht konstatiert (Fig. 2 und 3). In einzelnen Fällen stellte sich eine Verkleinerung der Atmungen ein, die entweder vorübergehend war oder, was seltener eintrat, bestehen blieb. Niemals aber wurden nach der Injektion irgendwelche bedrohliche Erscheinungen beobachtet.

Die mit fraktionierter Injektion des Anti-Komplementserums an vorbehandelten Meerschweinchen durchgeführten Versuche sind in der Tabelle VIII zusammengestellt. Die notwendigen Zeitangaben sind auf Grund der Auszählung der zugehörigen Kurven im vierten und im letzten Vertikalstabe angeführt.

Tabelle VIII (Zweite Gruppe).

Komplementbestimmung im Blute vor und nach der fraktionierten Injektion von Antikomplementserum und während oder nach dem nachträglich ausgelösten anaphylaktischen tödlichen Shock.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Reinjektion in ccm 1 : 10	Antikomplementser. Nr.	Blutentn.	Hämolyse[1]) mit Komplementmengen in 1 ccm Volumen												Komplementgehalt norm. in K.-E.	Komplementschw. i. Proz.	Anmerkung
					0,5	0,3	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,008	0,006	0,002	0,002			
122	340	1 H.-Eiw.[2])	3×je 3,0 ccm A.K.I[3]) innerhalb 10 M. 15 S.	vorher		+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	—	167		Vorher Blutentn. aus Carotis. Nachher I aus Carotis 5 Min. 20 Sek. nach der 3. Teilinj. von A. K. I. Nachher II aus dem Herzen nach abgelauf. Shock. 1 Min. nach Reinjekt. und 2 Min. 45 Sek. nach I.
				nachher I		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
				nachher II		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
127	410	1 H.-Eiw.	2×je 4,5 ccm A.K. II innerhalb 7 Min.	vorher		+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	167		Blutentn. vorher aus Carotis. Nachher I aus Carotis 3 Min. nach der 3. Teilinjekt. von A. K. II. Nachh. II aus Carotis am Ende des Shocks 1 Min. 35 Sek. nach Reinjektion und 3 Min. 10 Sek. nach I.
				nachher I		+	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0		97	
				nachher II		±	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0			
128	355	1 H.-Eiw.	3×je 3 ccm A.K. II innerhalb 10 M. 35 S.	vorher			+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	250		Blutentn. vorher aus Carotis. Nachher I aus Carotis 1 Min. 45 Sek. nach der Teilinjekt. von A. K. II. Nachher II aus Carotis am Ende des Shockes 4 Min. 20 Sek. nach Reinjekt. und 6 Min. 10 Sek. nach I. Beginnende Komplementregeneration.
				nachher I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
				nachher II	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0			

[1]) Die Zusammensetzung des hämolyt. Systems war die gleiche wie in den vorausgehenden Versuchen. [2]) H.-Eiw. = Hühnereiweiß. [3]) A. K. = Antikomplementserum [4]) R.-Ser. = Rinderserum.

Fortsetzung von Tabelle VIII (Zweite Gruppe).

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Reinjektion in ccm	Antikomplementser. Nr.	Blutentnahme	Hämolyse mit Komplementmengen in 1 ccm Volumen 0,5	0,3	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,008	0,006	0,004	0,002	Komplementgehalt norm. in K.-E.	Komplementschw. i. Proz.	Anmerkung
129	450	1 : 10 H.-Eiw.	2×je 3, 1×3,5 ccm A. K. II innerhalb 11 Min. 45 Sek.	vorher				+	+	+	+	+	+	+	+	—	250		Blutentn. vorher aus Carotis. Nachher I aus Carotis 3 Min. 55 Sek. nach der 3. Teilinjekt. von A. K. II. Nachher II aus Carotis auf der Höhe d. Shocks 1 Min. 40 Sek. nach der Reinjektion und 3 Min. 40 Sek. nach II. (Vgl. Fig. 3.)
				nachher I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
				nachher II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
136	335	1 : 10 H.-Eiw.	4×je 1,5, 1×2,5 ccm A. K. III innerhalb 10 Min. 55 Sek.	vorher	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	167		Blutentn. vorher aus Carotis. Nachher I aus Carotis, 3 Min. 30 Sek. nach der 3. Teilinjekt. von A. K. III à 1,5 ccm. Nachh. II aus Carotis nach weiter. 2 Teilinjekt. A. K. III à 1,5 und 2,5 ccm, 4 Min. 10 Sek. nach I. Nachher III aus Carotis am Ende des Shocks 5 Min. 30 Sek. nach der Reinjekt. und nach II.
				nachher I	+	+	+	+	+	—	—	—	0	0	0	0		98 9	
				nachher II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
				nachher III	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
139	300	0,2 Rind.-Ser.	3×je 3 ccm, A. K. III innerhalb 11 Min. 5 Sek.	vorher	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	167		Blutentn. vorher aus Carotis. Nachher I aus Carotis, 2 Min. 15 Sek. nach der 3. Teilinjekt. von A. K. III. Nachher II aus dem Herzen am Ende des Shockes 5 Min. 55 Sek. nach der Reinj. und 7 Min. 20 Sek. nach I. Beginnende Komplementregeneration.
				nachher I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		100	
				nachher II	+	+	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0		—	

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß das Komplement des Meerschweinchenblutes nach der Injektion des Antikomplementserum in 5 Fällen (122, 128, 129, 136, 139) vollständig ausgeschaltet (fixiert) werden (in der Tabelle mit 100 Proz. Komplementschwund bezeichnet), einmal (127) sehr stark (um 97 Proz.) herabgedrückt werden konnte; auch in dem Versuche 136 zeigt sich bei der ersten Blutentnahme nach einer Antikomplementserumzufuhr von nur 4,5 ccm in drei Fraktionen à 1,5 ccm nur eine unvollständige Komplementabnahme (auf ca. 89,9 Proz.), die dann nach zwei weiteren Teilinjektionen von Antikomplement bis zum vollständigen Komplementschwund gesteigert wurde. Es geht daraus hervor, daß die Größe des Komplementschwundes im Serum des injizierten Tieres zwar in direkter Abhängigkeit von der Menge des eingeführten Antikomplementserum steht, daß aber auch der Zeit, in welcher die einzelnen Teilinjektionen ein-

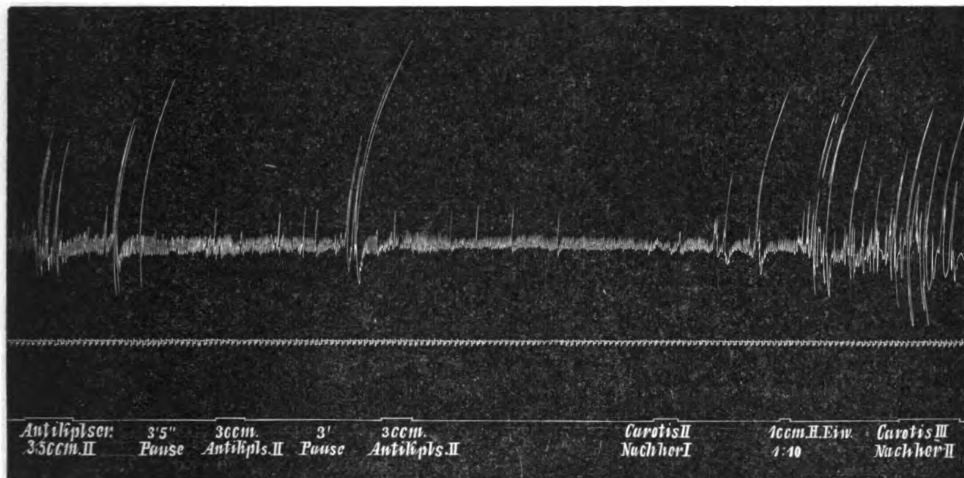


Fig. 3.

Mit Hühnereiweiß vorbehandeltes Meerschw. Nr. 129, Gew. 450 g. Thoraxatmung. Intravenöse Injektion von 9,5 ccm Antikomplementserum II in 3 Portionen innerhalb 11 Min. 45 Sek. Reinjektion von Hühnereiweiß, akuter tödlicher Shock (vgl. Tab. VIII) [1]).

ander folgen, eine große Bedeutung für die Größe des Komplementschwundes zukommt (vgl. Nr. 127). Jedenfalls ist es durch den bereits oben beschriebenen Modus der fraktionierten Injektion in einer genügenden Anzahl von Fällen gelungen, einen kompletten Komplementschwund vor der Reinjektion des Antigens [2]) zu erzielen. Wir halten uns berechtigt, von einem kompletten Komplementschwund zu sprechen, da auch bei Zusatz von 0,5 ccm des betreffenden Meerschweinchenserums als Komplementquelle jegliche Hämolyse ausblieb.

1) Zeitmarkierung je 5 Sek. in allen 3 Figuren.
2) Auch bei Verwendung von Rinderserum (Nr. 139).

In allen diesen Fällen ist nun in vivo nach der Reinjektion des Antigens ein typischer anaphylaktischer tödlicher Shock eingetreten (Fig. 3), der weder in den zeitlichen Verhältnissen, noch in seinen sonstigen Erscheinungen irgendwelche Besonderheiten gegenüber dem anaphylaktischen Shock ohne Anwendung des Antikomplementserums darbot, während doch das kurz vor der Reinjektion untersuchte Blut des betreffenden Tieres einen vollständigen Komplementschwund erkennen ließ, der auch noch nach Ablauf oder auf der Höhe des Shocks in drei Versuchen (122 129, 136) nachweisbar war. Von einer Beteiligung des Komplementes an der Giftbildung im Sinne Friedbergers kann also in allen diesen Versuchen nicht die Rede sein, wenn sich zeigen läßt, daß im Blute der mit Antikomplement behandelten Tiere nicht bloß in vitro, sondern auch intravital freies Komplement nicht vorhanden war. Es hat zwar auf Grund der gegenwärtig giltigen Anschauungen der Einwand so gut wie gar keine Berechtigung, daß der Komplementschwund in vitro nicht auch der Ausdruck eines intravitalen Komplementschwundes ist, immerhin sollte derselbe durch den Versuch geprüft werden.

16. April 1912. Einem normalen Meerschweinchen (Nr. L), 420 g, wird zunächst aus der Carotis ca. 2 ccm Blut entzogen, das als Plasma I bezeichnet wird. Nun werden 8,5 ccm einer mit Antirinderambozeptor sensibilisierten, 50 proz. Rinderblutkörperchen-Emulsion [1]) intravenös injiziert und 2 Minuten später werden wieder 2 ccm Carotisblut entzogen, hirudinisiert und zentrifugiert als Plasma II; 8 Minuten später wieder 2 ccm Carotisblut analog behandelt als Plasma III, und 45 Min. später nochmals 2 ccm Carotisblut analog behandelt als Plasma IV. Alle 4 Plasmen werden in 30 facher Verdünnung nach Fleischl auf Hämoglobin untersucht und geben folgende Werte:

Plasma I	nach Fleischl	Hämoglobin		0	in 30 facher Verdünnung
Plasma II	„	„	„	120	
Plasma III	„	„	„	110	
Plasma IV	„	„	„	55	

Das Carotisblut IV zeigt eine starke Leukozytose. Bei der Sektion ist die Gallenblase mit rotgelber klarer Galle gefüllt, in der Lunge, den Nieren, Hoden und in den Bauchmuskeln zahlreiche kleine Hämorrhagien, aus der Harnblase (die vor dem Versuche entleert worden war) wurden ca. 2 ccm trüber blutiger Harn (ohne Blutkörperchen) mittels Pipette aufgefangen, der zweifellos auf intravitale Hämolyse hinweist.

Der Gegenversuch wird in der Weise vorgenommen, daß einem normalen Meerschweinchen (Nr. LI), 460 g, zunächst 9 ccm Antikomplement-

1) Für 4 ccm Rindervollblut kommen 0,2 ccm eines 1000fachen Kaninchenrinderblutambozeptor zur Verwendung.

serum III in 3 Fraktionen à 3 ccm innerhalb 11 Minuten intravenös injiziert werden. Hierauf

2 Min.	später	Carotisblut I, Hämoglobin nach Fleischl und im Spektrum	0
1 „	„	Injektion von sensibil. Rinderblutkp. wie im vorausgehenden Versuch	
1 „	„	Injektion von 2,5 ccm Antikomplementserum III intravenös	
2 „	„	Carotisblut II, Hämoglobin nach Fleischl und im Spektrum	0
1 „	„	Injektion von 3 ccm Antikomplementserum III, intravenös	
5 „	„	Carotisblut III, Hämoglobin nach Fleischl und im Spektrum	0
1 „	„	Injektion von 2 ccm Antikomplementserum III, intravenös	
7 „	„	Carotisblut IV, Hämoglobin nach Fleischl und im Spektrum	0
18 „	„	„ V, „ „ „ „ „ „	0

Die 5 Min. später ausgeführte Sektion zeigt sehr blutreiche Lungen ohne Blutungen, Darmgefäße sehr stark erweitert, mit viel flüssigem Blut gefüllt, wenige punktförmig Blutungen in der Darmserosa, in andern Organen keine Blutungen. Aus der vor dem Versuche entleerten Blase wird mittels Pipette ca. 1 ccm farblosen trüben Harnes entleert.

Es geht aus diesen Versuchen mit voller Sicherheit hervor, daß durch die protrahierte Antikomplementinjektion während einer Versuchsdauer von 49 Minuten nicht nur keine Hämolyse des in vitro untersuchten Blutes stattfand, sondern daß während dieser Zeit auch intravital keine Hämolyse eingetreten sein konnte, da ein völlig hämoglobinfreier Harn während dieser Zeit abgesondert wurde und auch sonst in den Organen dieses Tieres keine Blutungen wie bei Hämoglobinämie (vgl. das Meerschw. Nr. L) vorgefunden wurden. Es erscheint mithin erwiesen, daß der in vitro nachgewiesene Komplementschwund auch intravital in gleichem Maße vorhanden ist, und daß in diesem Zustande noch ein völlig typischer akuter anaphylaktischer Shock ausgelöst werden kann (Versuch Nr. 122, 129, 136).

Der zuletzt angeführte Versuch erscheint aber auch deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil er zeigt, daß es gelingt, bei mehrfach fraktionierter Injektion kleiner Einzeldosen auch große Antikomplementmengen (16,5 ccm), auf eine längere Zeit (24 Min.) verteilt, in die Blutbahn des lebenden Tieres einführen zu können, und daß dann nach 25 Minuten später intravital eine Regeneration irgendwie in Frage kommender Mengen von Komplement nicht zustande gekommen sein konnte, da sonst während dieser Zeit eine Hämolyse hätte eintreten müssen. Das ist aber gerade für die Beurteilung der in der Tabelle VIII mitgeteilten Versuche über die Auslösung des akuten anaphylaktischen Shockes bei vollständigem Komplementschwund im Blute von allergrößter Wichtigkeit; die Frage der Komplementregeneration vor dem Ausbruche des Shockes wird in solchen Versuchen noch schärfer

ins Auge gefaßt werden müssen, als dies bisher geschehen ist. In zwei Versuchen der Tabelle VIII (Nr. 128 und 139) tritt bei vollständigem Komplementschwund vor dem Shock, nach Ablauf desselben ein geringer Grad von Komplementregeneration im Blute hervor. In beiden Fällen ist ein längerer Zwischenraum (6—7 Min.) seit der vorausgegangenen Komplementbestimmung verstrichen und es ist die Antikomplementzufuhr auch nicht über eine genügend lange Zeit ausgedehnt worden. Weitere Versuche werden gerade diese zeitlichen Verhältnisse der Andauer eines bereits erreichten vollständigen Komplementschwundes bei möglichst protrahierter Antikomplementzufuhr berücksichtigen müssen. Der Umstand aber, daß es bei passender protrahierter Antikomplementzufuhr am lebenden Tiere gelingt, das längere Ausbleiben einer intravitalen Hämolyse unter Verhältnissen zu erzielen, die nur auf intravitalen Komplementschwund bezogen werden können, und daß auch nach dem Ablauf der unter diesen Verhältnissen noch auslösbaren akuten anaphylaktischen tödlichen Shockerscheinungen ein vollständiger Komplementschwund im Blute noch immer nachweisbar ist, machen die Annahme bereits gegenwärtig im höchsten Grade wahrscheinlich, daß der akute tödliche Shock bei der aktiven Anaphylaxie ohne Mitwirkung des Komplementes zustande kommen kann, daher auch die Giftbildung unter diesen Verhältnissen nicht die Mitwirkung des Komplementes voraussetzt.

Der von Friedberger und seinen Schülern und anderen geführte Nachweis, daß in vitro aus Bakterien, aus Antiseris usw. durch Zusatz von normalem Komplement (Meerscheinchenserum) ein Gift mit analogen Wirkungen wie das „Anaphylatoxin" abgespalten werden kann, woraus gleichfalls eine Stütze für die Notwendigkeit der Komplementwirkung beim anaphylaktischen Giftbildungsprozeß abgeleitet wurde, kann auf die Verhältnisse in vivo nicht unmittelbar übertragen werden. Für die Giftbildung beim akuten Shock des aktiv anaphylaktischen Tieres, der auch, aller Wahrscheinlichkeit nach, bei vollständigem Komplementschwund des Blutes ausgelöst werden kann, müssen in diesem Falle andere Bedingungen maßgebend sein.

Zusammenfassung.

1. Bei der Verwendung von Pferde- und Rinderserum als Antigen kann beim vorbehandelten Meerschweinchen im akuten, tödlichen, anaphylaktischen Shock eine an Größe wechselnde Abnahme des Komplementes im Blute konstatiert werden. Sie kann (bei Pferdeserum) gelegentlich fehlen. Auch normale Meerschweinchen zeigen

allerdings nicht in allen Fällen bei intravenöser Zufuhr von Pferde- und Rinderserum eine analoge Komplementabnahme.

2. Bei der Verwendung von Hühnereiweiß als Antigen wurde bei vorbehandelten Meerschweinchen in der Mehrzahl der Fälle eine Komplementabnahme im und nach dem Shocke nicht beobachtet, sie kann aber gelegentlich vorhanden sein. Auch normale Meerschweinchen geben nach intravenöser Injektion von (selbst unverdünntem) Hühnereiweiß das gleiche Resultat.

3. Bei vorbehandelten Meerschweinchen, bei welchen durch intravenöse Zufuhr eines passenden Antikomplementserums eine vollständige (auch intravitel erwiesene) Komplementfixation bewirkt wird, kann ein typischer, aktiver, anaphylaktischer Shock ausgelöst werden, zu dessen Zustandekommen mithin die Mitwirkung von freiem, ungebundenem Komplement nicht vorausgesetzt werden muß.

XXIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. B.

Untersuchungen über den Synergismus von Giften[1])

II. Die Mischhämolyse.

Von

H. Fühner und W. Greb.

Hämolyseversuche mit Gemengen verschiedener Substanzen sind schon zahlreich angestellt worden. Doch gingen sie alle nicht von dem pharmakologisch in erster Linie stehenden Gesichtspunkte aus, festzustellen, inwieweit bei kombinierter Wirkung der Hämolytica quantitative Gesetzmäßigkeit vorhanden ist. Es sind Fälle bekannt, in welchen die Mischung stärker wirkte als ihre Komponenten und es liegen auch Beobachtungen mit entgegengesetztem Ergebnis vor. Irgendwelche allgemeinen Regeln für die kombinierte Wirkung der Hämolytica lassen sich aus den bisher publizierten Arbeiten nicht entnehmen. Eine systematische Untersuchung in dieser Richtung erschien uns interessant namentlich auch im Hinblick auf das vor einiger Zeit von E. Bürgi aufgestellte Gesetz über die Wirkung von Arzneikombinationen, welches in seiner letzten Fassung[2]) folgendermaßen lautet:

„Zwei oder mehr gleichzeitig im Organismus zur Wirkung gelangende Arzneien, die im großen und ganzen gleichartig wirken, führen immer dann zu einer Potenzierung der Einzeleffekte, wenn sie unter sich verschiedene pharmakologische Angriffspunkte haben; Arzneien, deren Angriffspunkte vollständig übereinstimmen, zeigen im gleichen Falle eine glatte Addition ihrer Einzeleffekte."

Dieses Gesetz wurde von Bürgi ursprünglich aus seinen Beobachtungen über die kombinierte Wirkung mehrerer Narcotica an

---

1) I. Mitteilung vgl. dieses Archiv. Bd. 69. S. 29. (1912.)

2) E. Bürgi, Über die pharmakologische Bedeutung von Arzneikombinationen. Zeitschr. f. Balneologie usw. Jahrg. 3 (1910—11). Nr. 14. Sonderabdruck. S. 4.

Kaninchen abgeleitet, weiterhin aber als für alle Arzneigruppen gültig erklärt.

Es läßt sich nach seinem Entdecker verstehen durch die Annahme, daß eine Zelle von zwei verschiedenen Giften, „für die sie zwei verschiedene Rezeptoren, d. h. chemisch verwandte Molekülgruppen hat, in der Zeiteinheit mehr an pharmakologisch wirksamer Substanz aufnehmen kann, als aus der doppelten Menge jedes einzelnen"[1]).

Wenn die Anschauungen von Bürgi und sein Gesetz zu Recht bestehen, so muß sich dies am besten und genau quantitativ an isolierten Zellen dartun lassen, eine Überlegung, welche offenbar Bürgi selbst schon veranlaßte, Versuche über die kombinierte Wirkung von Desinfektionsmitteln an Bakterien anzustellen. Eine ausführliche Mitteilung des Autors über seine diesbezüglichen Versuche liegt bis jetzt nicht vor, doch teilt derselbe als Ergebnis mit, daß sich auch hier „die Richtigkeit der von ihm gefundenen Regel bestätigt"[2]).

Eine in den Publikationen von Bürgi und seinen Schülern nicht zitierte Arbeit wurde schon vor einer Reihe von Jahren im botanischen Institut zu Leipzig von B. Zehl[3]) ausgeführt und zwar an einem den Bakterien nahestehenden Objekte, an Schimmelpilzen. Die Untersuchung erstreckte sich über eine ganze Anzahl anorganischer und organischer Gifte, welche in mannigfacher Kombination geprüft wurden. Hierbei wurde teils Verminderung, teils Addition, teils Verstärkung der Wirkung beobachtet. Irgendwelche Gesetzmäßigkeit aber im Sinne von Bürgi läßt sich aus den Resultaten nicht erkennen.

Dasselbe gilt auch für die kombinierte Wirkung verschiedener Hämolytica auf Rinderbluterythrozyten. Wie nachstehend gezeigt werden wird, besitzt hier das Gesetz von Bürgi keine Gültigkeit.

I.

Um unsere Versuche möglichst klar und übersichtlich zu gestalten, verwandten wir für dieselben nur chemisch wohldefinierte Hämolytica, die in konstanter Zusammensetzung und in reiner Form im Handel zu haben sind und verzichteten auf die Verwendung von

1) E. Bürgi, Die Wirkung von Narcoticakombinationen. Deutsch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 2. S. 62.

2) E. Bürgi, Über die Wirkung von Arzneigemischen mit besonderer Berücksichtigung der Diuretica. Verh. d. XXVIII. D. Kongresses f. innere Mediz. Wiesbaden. 1911. S. 307.

3) B. Zehl, Die Beeinflussung der Giftwirkung durch die Temperatur, sowie durch das Zusammengreifen von zwei Giften. Dissert. Leipzig. 1907.

Lezithinen, Eiweißstoffen, tierischen Hämolysinen usw. Die folgenden 17 Substanzen haben wir für sich allein und in verschiedener Mischung miteinander geprüft:

Methylalkohol, Äthylalkohol, n-Propylalkohol, Amylenhydrat, Isopral, Chloralhydrat, Äthylurethan, Azeton, Phenol, Essigsäure, Ammoniak, Piperidin, Chininchlorhydrat, Solaninchlorhydrat, Saponin, Digitonin, glykocholsaures Natron. Die Narcotica mit Ausnahme des Isopral (Bayer) waren von der Firma C. A. F. Kahlbaum, Berlin, alle anderen Substanzen von der Firma E. Merck, Darmstadt, bezogen, in den besten Qualitäten.

Die Versuche wurden in der einfachsten Weise unter den folgenden Bedingungen ausgeführt:

Als Blut diente ausschließlich frisches defibriniertes Rinderblut, das sich bei Aufbewahrung im Eisschrank zwei bis drei Tage brauchbar erwies. 5 ccm Blut wurden mit 95 ccm 0,9 proz. Kochsalzlösung vermischt und diese 5 proz. Blutmischung, wo nicht anders angegeben, stets verwandt. Nur ausnahmsweise wurde zu vergleichender Prüfung das Blut vor der Verdünnung erst zentrifugiert, das Sediment dreimal mit 0,9 proz. Kochsalzlösung gewaschen und schließlich mit derselben Kochsalzlösung auf das ursprüngliche Blutvolum zurückgebracht.

Die Mehrzahl der Versuche wurden bei Zimmertemperatur ausgeführt. Vergleichsweise wurde Bluttemperatur in einem Falle herangezogen.

Die zu prüfenden Hämolytica wurden abgewogen, mit Wasser auf ein bestimmtes Volum aufgefüllt und dieses mit der gleichen Menge doppelt isotonischer (1,8 proz.) Kochsalzlösung vermischt. Die Abmessung der Versuchsmengen dieser hämolytischen Flüssigkeiten geschah in genau graduierten Büretten. Aus ihnen wurde die berechnete Menge in einen kleinen Meßzylinder hereingemessen und in diesem mit 0,9 proz. Kochsalzlösung auf 5 ccm gebracht. Die Lösung wurde in Reagenzgläser gewöhnlicher Größe umgegossen. Nachdem alle Proben, die das Hämolyticum in ansteigender Menge enthielten, bereitgestellt waren, wurden je 5 ccm obiger Blutaufschwemmung mit einer Pipette zugegeben und gemischt. Es wurden also Proben von immer 10 ccm angesetzt und zwar verwandten wir diese relativ große Menge, um den Einfluß der unvermeidlichen Abmessungsfehler bei den Versuchen zu verringern.

Die hämolytische Grenzkonzentration für eine bestimmte Substanz wurde erst in weiten, dann in engeren Grenzen bestimmt. Die Endwerte wurden nach 4—7 Stunden abgelesen. Der verschiedenen Ablesungszeit entsprechend, finden sich in den Tabellen zum Teil ver-

schiedene Werte für dieselben Substanzen. Doch rühren diese teilweise auch daher, daß nicht jedes Rinderblut die gleiche Resistenz den Hämolyticis gegenüber besitzt, wie der eine von uns[1]) schon früher betont hat.

Tabelle I.

Mittlere hämolytische Werte der geprüften Substanzen.

	Gewichts-Prozente
1. Methylalkohol	24,0
2. Äthylalkohol	13,5—15,5
3. n-Propylalkohol	5,5—6,5
4. Amylenhydrat	3,5
5. Isopral	0,6
6. Chloralhydrat	2,4—2,8
7. Urethan	7,0
8. Azeton	11,5
9. Phenol	0,42
10. Eisessig	0,05
11. Ammoniak	0,12
12. Piperidin	0,04—0,05
13. Chininchlorhydrat	0,25—0,4
14. Solaninchlorhydrat	0,0052
15. Saponin	0,006—0,008
16. Digitonin	0,0005—0,0006
17. Glykocholsaures Natron	0,14—0,16

In Tabelle I sind die hämolytischen Grenzwerte, angegeben in Gewichtsprozenten, aufgeführt, wie sie unter den obengenannten Bedingungen erhalten wurden. Bei Verwendung anderer Blutmengen, gewaschener statt ungewaschener Erythrozyten und Einhaltung anderer Versuchszeiten und Temperaturen verändern sich dieselben. Die Werte sind also nur relative. Die Bestimmung absoluter hämolytischer Werte kam für unsere Zwecke der Vergleichung nicht in Betracht.

Zu den Versuchen über die Mischhämolyse verwandten wir jeweilig nur Mischungen zweier Hämolytica. Von den beiden Substanzen wurden erst die genauen Grenzwerte festgestellt und es wurden dann jeweils drei Parallelreihen angesetzt. Reihe 1 und 3 enthielt die zu prüfenden Substanzen in ansteigenden Mengen, Reihe 2 jeweils die halbe Menge von 1 und von 3. Ein Versuchsbeispiel möge das Gesagte illustrieren:

1) H. Fühner, Sur le pouvoir hémolytique des Alcools. Bulletin d. l. Soc. chim. de Belgique, tome 21. p. 222. (1907.)

Versuch vom 2. Februar 1907.

Rinderblut vom 1. Februar; nicht zentrifugiert. 5 ccm auf 100 ccm mit 0,9 Proz. NaCl. Äthylalkohol Kahlbaum (99,8 Proz.) 50 g, 0,9 g NaCl, dest. Wasser zu 100 ccm. n-Propylalkohol Kahlbaum 20 g, 0,9 g NaCl, dest. Wasser zu 100 ccm.

Alkohollösungen in 2 Büretten.

							I	II	III	IV	
Reihe 1.	Äthylalkohol	13,0	14,0	15,0	16,0	Proz. =	2,6	2,8	3,0	3,2	ccm
„ 3.	Propylalkohol	5,0	6,0	7,0	8,0	„ =	2,5	3,0	3,5	4,0	„
„ 2. Mischung	Äth.	6,5	7,0	7,5	8,0	„ =	1,3	1,4	1,5	1,6	„
	Pr.	2,5	3,0	3,5	4,0	„ =	1,25	1,5	1,75	2,0	„

Alkohollösungen mit 0,9 proz. NaCl auf 5 ccm, mit 5 proz. Blut auf 10 ccm.

10 Uhr 55 Min. bis 11 Uhr: Mischung mit Blut vorgenommen.

11 „ 55 „ Äth. IV: nicht ganz klar. P. IV: klar. M. IV: fast klar.

12 „ 55 „ Äth., P., M. IV: klar. Äth., P., M. III: nicht ganz klar.

1 „ 55 „ Äth., P., M. III und IV: klar. Äth., P., M. II: nicht ganz klar.

2 „ 55 „ Äth., P., M. II, III, IV: klar. Äth., P., M. I: keine Lösung.

Die drei Reihen entsprechen sich vollkommen. Die hämolytische Grenzkonzentration liegt in allen drei Fällen zwischen Probe I und II. Sie beträgt demnach in Prozenten für den Äthylalkohol 13,5 Proz., für den Propylalkohol 5,5 Proz. und für die Mischung die Mengen von 6,75 Proz. Äthylalkohol + 2,75 Proz. Propylalkohol, d. h. es findet in der Mischung weder Verstärkung noch Abschwächung der Wirkung der Komponenten statt, sondern einfache Summation.

Hier in diesem Falle von Äthyl- und Propylalkoholmischung genügten vier Proben nebeneinander zur Feststellung des Resultates, da die Grenze in der Reihe der Mischung und den Reihen der Komponenten an derselben Stelle liegt. Sobald Verstärkung in der Mischung auftrat oder mehr noch bei der oft sehr bedeutenden Abschwächung der Wirkung, die in unseren Versuchen beobachtet wurde, mußten die Reihen soweit progressiv verlängert werden, bis die Grenze für die Mischung erreicht war. Die Resultate unserer Versuche in dieser Richtung mit Mischungen sind in dem folgenden Abschnitt wiedergegeben.

II.

An erster Stelle soll hier über unsere Versuche mit Äthylalkohol berichtet werden, der zunächst in Mischung mit Propylalkohol und dann einer Reihe anderer Hämolytica geprüft wurde. Versuche über die Wirkung von Mischungen verschiedener normal-primärer Alkohole

hat der eine von uns zum Teil in Gemeinschaft mit E. Neubauer[1]) schon früher angestellt. Unsere neuerdings gewonnenen Resultate entsprechen vollkommen den früheren. Die geprüften Alkohole addieren sich unter den von uns angegebenen Bedingungen einfach in ihrer hämolytischen Wirkung. Die entgegengesetzten Angaben von A. J. J. Vandevelde, dass die höheren Alkohole, in Äthylalkohol gelöst, außerordentlich viel wirksamer sind, als für sich allein, beruhen, wie unten[2]) gezeigt wird, auf falschen Bestimmungen und falschen Berechnungen.

---

1) H. Fühner und E. Neubauer, Quantitative Bestimmung der hämolytischen Wirkung einwertiger Alkohole. Zentralbl. f. Physiolog. Bd. 20. S. 118 (1906). Dieselben, Hämolyse durch Substanzen homologer Reihen. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 56. S. 335. (1907.) — H. Fühner, Sur le pouvoir hémolytique des Alcools. l. c. p. 223.

2) Als Erwiderung und im Anschluß an den in Anmerkung 1 zitierten Aufsatz von mir, in welchem ich zeigte, daß man, konform meinen älteren Angaben für n-Propyl- und n-Butylalkohol ungefähr dieselben hämolytischen Werte bekommt, wenn man sie für den betreffenden Alkohol allein oder unter Verwendung der halben lösenden Menge Äthylalkohol bestimmt, publizierte Vandevelde eine Notiz, in welcher er eine Arbeit in Aussicht stellte, aus der hervorgehen soll, daß man für die höheren Alkohole, wenn man sie in Äthylalkohol auflöst, ganz andere Werte bekommt, als wenn man ihre hämolytische Wirkung allein bestimmt. Die 1907 angezeigte Publikation ist m. W. bis heute (1912) nicht erschienen. In der kurzen Notiz gibt der Autor aber schon ein lehrreiches Beispiel dafür an, wie er zu seinen Resultaten gelangt ist und zwar zeigt er dies am Propylalkohol. Bestimmt V. die hämolytische Wirkung des Propylalkohols allein, so findet er einen Wert von 45, bestimmt er ihn in Lösung in Äthylalkohol, so erhält er den Wert 19. Die Werte sollen ausdrücken, daß in einem Falle 45, im anderen schon 19 Teile des Propylalkohols die hämolytische Wirksamkeit von 100 Teilen Äthylalkohol besitzen. Auf Prozente berechnet ergiebt sich für den Propylalkohol (allein bestimmt) 7 Proz. gleich 15,5 Proz. Äthylalkohol. Ich fand gemeinsam mit Neubauer in Wien für Propylalkohol den Wert 6,5 Proz. bei einem Wert von 14,9 Proz. für den Äthylalkohol. In Würzburg, an einem besonders resistenten Blute, die Werte 8,2 Proz. und 18,0 Proz. Das Verhältnis der Werte — und nur dieses ist konstant und nicht die absoluten Werte — Äthyl- zu Propylalkohol, welches V. fand, entspricht also in diesem Falle unseren Ergebnissen. Wie kommt V. aber zu dem Wert 19? Diese Zahl soll sich ergeben aus der folgenden Rechnung:

$$\frac{\frac{1{,}5 \times 38}{100} \times 100}{15{,}4888 - 15{,}1917} = 19.$$

Die Ausrechnung ist hier falsch. Bei richtiger Rechnung erhält man nicht 19 sondern 192! (Ich bemerke, daß in der Rechnung nicht etwa als Druckfehler 100 statt 10 steht, sondern daß die Aufstellung hierin richtig ist.) Nun findet sich in dem Beispiel aber außerdem noch der verkehrte Faktor 15,1917 anstelle von 15,0917 (erhalten durch Multiplikation des spez. Gewichtes des absoluten

In den anderen von uns untersuchten Fällen beobachteten wir keine einfache Addition, sondern entweder Verstärkung oder Abschwächung der Wirkung der Komponenten, wie aus der nachstehenden Tabelle II zu ersehen ist. Die in dieser wie den folgenden Tabellen aufgeführten „berechneten" Werte für die Mischung wurden durch Halbierung der hämolytisch wirksamen Mengen beider Komponenten erhalten.

Tabelle II.

Versuche mit Äthylalkohol.

	Allein	Mischung		Ergebnis
		berechnet	gefunden	
Äthylalkohol	14,0—15,0			
mit Propylalkohol	6,5	7,5 3,25	7,5 3,25	Summation
mit Isopral	0,6	7,0 0,3	7,5 0,3	Abschwächung
mit Chloralhydrat	2,75	7,5 1,38	5,5 1,25	Verstärkung
mit Phenol	0,35	7,0 0,18	8,0 0,18	Abschwächung
mit Solanin	0,0052	7,25 0,0026	15,5 0,0056	"
mit Saponin	0,0075	7,5 0,0038	8,0 0,0062	"
mit Digitonin	0,0006	7,25 0,0003	15,0 0,00075	"
mit glykocholsaurem Natron	0,16	7,0 0,08	6,5 0,07	Verstärkung

Alkohols = 0,7943 mit 19. Vgl. Vandevelde, Biochem. Zeitsch. Bd. I. S. 4. 1906.) Setzt man diesen richtigen Wert in die Rechnung ein, so erhält man als Endresultat nunmehr die Zahl 143. Dieses Resultat würde aussagen, daß der Propylalkohol, in Äthylalkohol gelöst, etwa dreimal weniger wirksam ist, als für sich allein! Das ist aber vollkommen ausgeschlossen, und es bleibt nur die Möglichkeit, daß die Bestimmung von Vandevelde eine falsche ist. Dieses Beispiel ist das einzige mir zugängliche, welches einen Einblick in die Arbeitsweise von A. J. J. Vandevelde hinsichtlich seiner Hämolyseversuche gestattet. Auf solche Bestimmungen und Berechnungen gründet sich also die Angabe des Autors, daß die höheren Alkohole, in Äthylalkohol gelöst, wirksamer sind, als für sich allein. Fühner.

Die Mischung von Äthylalkohol mit glykocholsaurem Natron ergab eine geringfügige Verstärkung, bedeutender war diejenige bei der Mischung mit Chloralhydrat. Abschwächung der Wirkung wurde in den andern untersuchten Fällen beobachtet. Diese war geringfügig beim Phenol, hingegen zum Teil recht bedeutend bei den drei Glykosiden Solanin, Saponin und Digitonin.

Tabelle III

Versuche mit Chloralhydrat.

	Allein	Mischung		Ergebnis
		berechnet	gefunden	
Chloralhydrat	2,75			
mit Äthylalkohol	 15,0	1,38 7,5	1,25 5,5	Verstärkung
mit Urethan	 7,0	1,38 3,5	1,0 1,25 1,5 3,5 3,0 2,25	"
mit Chinin	 0,25	1,38 0,12	1,25 0,10	"
mit Piperidin	 0,06	1,38 0,03	1,9 0,055	Abschwächung
mit Solanin	 0,0052	1,38 0,0026	3,0 0,0057	"
mit Saponin	 0,0075	1,38 0,0038	2,0 0,0050	"
mit Digitonin	 0,0006	1,38 0,0003	2,8 0,00075	"

In Tabelle III sind die Resultate unserer Versuche mit Choralhydrat in Mischung mit sieben andern Substanzen angegeben. Verstärkung der Wirkung wurde bei den Mischungen von Chloralhydrat mit Alkohol, Urethan und Chininchlorhydrat beobachtet, Abschwächung mit Piperidinbase und den Glykosiden Solanin, Saponin und Digitonin.

Tabelle IV bringt eine Zusammenstellung unserer Versuche mit Solaninchlorhydrat. Sowohl Alkohol, wie Chloralhydrat und Essigsäure bewirkten starke Abschwächung der hämolytischen Wirkung.

In Tabelle V und VI finden sich die Resultate der Versuche mit Saponin und Digitonin. Saponin wurde mit zehn, Digitonin mit neun

anderen Hämolyticis kombiniert. Nirgends konnten wir in den Mischungen eine Verstärkung oder auch nur Addition der Wirkungen beobachten; überall ergab sich Verminderung der Wirkung, welche in manchen Fällen sehr beträchtlich war.

Tabelle IV.

Versuche mit Solanin.

	Allein	Mischung berechnet	Mischung gefunden	Ergebnis
Solanin	0,0052			
mit		0,0026	0,0056	Abschwächung
Äthylalkohol	14,5	7,25	15,5	
mit		0,0026	0,0057	"
Chloralhydrat	2,75	1,38	3,0	
mit		0,0026	0,0038	"
Eisessig	0,05	0,025	0,037	

Tabelle V.

Versuche mit Saponin.

	Allein	Mischung berechnet	Mischung gefunden	Ergebnis
Saponin	0,006—0,0075			
mit		0,0038	0,0062	Abschwächung
Methylalkohol	24,0	12,0	13,5	
mit		0,0038	0,0062	"
Äthylalkohol	15,0	7,5	8,0	
mit		0,0038	0,0070	"
Propylalkohol	6,5	3,25	6,0	
mit		0,0038	0,0050	"
Amylenhydrat	3,5	1,8	2,0	
mit		0,0038	0,0050	"
Chloralhydrat	2,75	1,38	2,0	
mit		0,0038	0,0065	"
Azeton	11,5	5,8	5,5	
mit		0,0038	0,0062	"
Phenol	0,42	0,21	0,25	
mit		0,0038	0,0045	"
Eisessig	0,075	0,038	0,05	
mit		0,003	0,004	"
Ammoniak	0,12	0,06	0,09	
mit		0,0038	0,0040	"
Piperidin	0,05	0,025	0,045	

Tabelle VI.

Versuche mit Digitonin.

	Allein	Mischung berechnet	Mischung gefunden	Ergebnis
Digitonin	0,0006			
mit Methylalkohol	24,25	0,0003 12,13	0,00075 24,75	Abschwächung
mit Äthylalkohol	14,5	0,0003 7,25	0,00075 15,0	"
mit Propylalkohol	6,5	0,0003 3,25	0,0006 6,5	"
mit Chloralhydrat	2,75	0,0003 1,38	0,00075 2,8	"
mit Azeton	11,5	0,0003 5,8	0,0006 12,0	"
mit Phenol	0,42	0,0003 0,21	0,00055 0,36	"
mit Piperidin	0,04	0,0003 0,02	0,0006 0,04	"
mit Eisessig	0,05	0,0003 0,025	0,0005 0,045	"
mit glykocholsaurem Natron	0,16	0,0003 0,08	0,00055 0,15	"

III.

Überblickt man die Resultate unserer Versuche, so bemerkt man, daß bei weitem am häufigsten bei Vermischung gleichwirksamer Mengen zweier Hämolytica eine Abschwächung der Wirkung eintritt, während Summation und Potenzierung derselben selten beobachtet wird. Die Abschwächung der Wirkung wird sich sicherlich in einem Teil der untersuchten Fälle dadurch erklären lassen, daß die beiden angewandten Substanzen sich chemisch oder physikalisch-chemisch verbinden und das entstehende Produkt hämolytisch weniger wirksam ist als die Komponenten.

So ist vom Chloralhydrat bekannt, daß es sich mit vielen Substanzen in konstantem Verhältnis vereinigt, von den Alkoholen, daß sie in Form von Kristallalkohol aufgenommen werden können. Die bekannte Entgiftung von Saponin und Digitonin durch Cholesterin

beruht nach Windaus[1]) auf der Bildung von Cholesteriden und gleich wie der hochmolekulare Alkohol Cholesterin können sich nach demselben Autor auch die niederen Alkohole verhalten, wodurch die schon früher von Arrhenius[2]) am Saponin, von uns an diesem und dem Digitonin beobachtete Abschwächung der Wirkung in Vermengung mit den einwertigen Alkoholen verständlich wird. Eine Abschwächung der Wirkung kommt natürlich auch in Betracht bei gleichzeitiger Einwirkung von Säuren und Basen. Vielleicht gehört unter diese Kategorie die Verminderung der Wirkung durch Kohlensäure beim Solaninchlorhydrat, wie sie Hausmann[3]) beschrieben hat, wie sie der eine von uns (F.) schon früher beim Chininchlorhydrat fand, und wie wir sie hier in geringem Maße bei Vermischung von Essigsäure und Solaninchlorhydrat beobachteten.

Da die Saponine zumeist schwach sauren Charakter besitzen, so könnte man die Abschwächung ihrer Wirkung durch Piperidin und Ammoniak verstehen. Aber die Verhältnisse sind doch komplizierterer Natur. Während wir in unserer Versuchsanordnung fanden, daß eine Mischung von Saponin und Ammoniak weniger wirksam ist, als der Summe der beiden halben hämolytischen Werte entspricht, fand Arrhenius[4]) in seinen Versuchen eine Verstärkung der Wirkung in Gemischen von Saponin und Ammoniak. Wir versuchten, diese Differenz aufzuklären. Arrhenius hat seine Versuche an Pferdeblut ausgeführt und es wäre denkbar, daß dieses sich anders verhält, als das von uns gebrauchte Rinderblut. Dann aber hat Arrhenius die Blutkörperchen vor ihrer Verwendung zu seinen Hämolyseversuchen erst zweimal mit 0,9 proz. Kochsalzlösung gewaschen und dieser Umstand erschien uns besonders wichtig. Wir prüften darum, unter Beibehaltung des Rinderblutes, in einigen Versuchsreihen vergleichend Mischungen von Saponin und Ammoniak an demselben Blut und derselben Blutkörperchenmenge vor und nach dreimaliger Waschung mit Kochsalzlösung. An den ungewaschenen Blutkörperchen zeigte sich wie früher Abschwächung der Wirkung. An den gewaschenen aber in verschiedenen Versuchen Summation

---

1) A. Windaus, Über die Entgiftung der Saponine durch Cholesterin. Ber. d. D. chem. Ges. 42. S. 238. (1909.)

2) S. Arrhenius, Versuche über Hämolyse. Nobelinstitut Meddelanden. Bd. I. Nr. 10. S. 26 (1908.) und Derselbe, Hämolytische Versuche. Biochem. Zeitschr. Bd. 11. S. 168. (1908.)

3) W. Hausmann und O. Wozasek, Über die Entgiftung des Solanins durch Kohlensäure. Zentralbl. f. Physiolog. Bd. 20. Nr. 9. (1906.)

4) S. Arrhenius, l. c. Meddelanden 1908. S. 3.

oder Verstärkung derselben (vgl. Tabelle VII). Die Verstärkung war nur unbedeutend, wie bei einem Teil der Versuche von Arrhenius. Es scheint aber nach den Versuchen dieses Autors, daß man bei wechselndem Verhältnis von Saponin und Ammoniak unter den Mischungen solche mit optimaler Wirkung findet, Beobachtungen, welche pharmakologisch außerordentlich interessant sind, von uns aber nicht in den Kreis vorliegender Untersuchung gezogen wurden. Sie erinnern an Befunde von Caesar[1]) über die Wirkung von Morphin-Narkotinmischungen in verschiedenem Verhältnis und müssen späterer Prüfung vorbehalten bleiben.

Tabelle VII.

Hämolyse durch Saponin + Ammoniak.

Temp.	Blut	Substanz	Allein	Mischung berechnet	Mischung gefunden	Ergebnis
17°	ungewaschen	Saponin Ammoniak	0,0075 0,12	0,0038 0,06	0,005 0,12	Abschwächung
17°	gewaschen	Saponin Ammoniak	0,004 0,09	0,002 0,045	0,002 0,045	Summation
17°	"	Saponin Ammoniak	0,004 0,05	0,002 0,025	0,001 0,02	Verstärkung
35°	"	Saponin Ammoniak	0,0025 0,025	0,0012 0,012	0,0006 0,015	"

Abgesehen von der geringfügigen Verstärkung der Wirkung bei Verwendung von Alkohol und glykocholsaurem Natron, fanden wir solche weiterhin nur bei Gemischen, welche Chloralhydrat enthielten. Daß das Chloralhydrat in seiner narkotischen Wirkung in geringem Maße durch andere indifferente Narcotica verstärkt werden kann, hat der eine von uns[2]) früher beschrieben. Es ist bemerkenswert, daß auch Zehl[3]) bei seinen Versuchen an Schimmelpilzen die gleiche Erhöhung des Wirkungsgrades bei Mischungen anderer organischer Substanzen mit Chloralhydrat beobachtet hat. Die einfachste Erklärung für dieses Verhalten dürfte die sein, daß die Geschwindigkeit

1) H. Caesar, Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Mophins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr. Bd. 4. S. 318. (1912.)

2) H. Fühner, Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose Münch. med. Wochenschr. Jahrg. 58. S. 180. (1911.)

3) B. Zehl, l. c. S. 28 und 44.

des Eindringens in oder durch die Membranen bei Gegenwart von Alkohol, Urethan und anderer ähnlichen Substanzen (Chinin wird wohl auf anderem Wege wirken) erhöht wird und das erleichterte Eindringen dürfte wieder auf eine Löslichkeitserhöhung des Chloralhydrats in den Zellipoiden durch die Begleitsubstanzen zurückzuführen sein. Wie schon Overton [1]) an Kaulquappen beobachtet hat, dringt das Chloralhydrat sehr langsam durch die tierischen Membranen und dies dürfte mit seiner geringen Lipoidlöslichkeit zusammenhängen. Auch bei der Hämolyse läßt sich dasselbe Verhalten sehen. Es ergiebt sich aus dem späten Eintritt eines definitiven Gleichgewichtszustandes in den hämolytischen Lösungen, wie dies besonders bei Vergleichung z. B. mit Urethan auffällt (vgl. Tabelle VIII).

Tabelle VIII.

Hämolyse durch Chloralhydrat und Urethan.

Zeit in Stunden	Substanz	Hämolyt. Grenze	Substanz	Hämolyt. Grenze
1	Chloralhydrat	3,6	Urethan	8,0
2	„	3,2	„	7,5
3	„	2,7	„	7,0
4	„	2,6	„	7,0
5	„	2,5	„	7,0
6	„	2,4	„	7,0

Beim Urethan wird in dieser Versuchsreihe der hämolytische Grenzwert von 7 Proz. nach drei Stunden erreicht und bleibt von da ab nahezu konstant. Beim Chloralhydrat sinkt der Grenzwert, der nach drei Stunden bei 2,7 Proz. liegt, noch kontinuierlich während der Beobachtungszeit bis zu 6 Stunden ab und ist dann bei 2,4 Proz. angelangt.

IV.

Die von uns untersuchten hämolytisch wirkenden Substanzen haben sicherlich nicht alle denselben Angriffsort an der roten Blutkörperchenzelle. Trotzdem fanden wir nennenswerten potenzierten

1) E. Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901. S. 107.

Synergismus eigentlich nur beim Chloralhydrat in Verbindung mit Alkohol und Urethan, also gerade bei Verbindungen, die als Narcotica nach Bürgi wohl denselben Angriffsort haben. Bei den andern Substanzen fanden wir durchweg keine Potenzierung, sondern meist Abschwächung der Wirkung und dies auch in Fällen, bei denen eine Verbindung der einwirkenden Substanzen unter sich nicht wahrscheinlich ist. Bürgi spricht in seinem Gesetz nur von Addition und Potenzierung der Wirkung, nicht von einer Verminderung derselben, für die in dem Gesetz überhaupt kein Raum vorhanden ist!

Die Resultate unserer Versuche wurden, wie früher erwähnt, als Grenzwerte nach 4—7 Stunden abgelesen. Es war nun denkbar, daß dieser Umstand dafür maßgebend war, daß sich in unsern Versuchen keine Gesetzmäßigkeit im Sinne von Bürgi ergab. Etwa vorhandene Potenzierung der Wirkung konnte im Anfangsstadium der Versuche vorhanden sein, aber nach der langen Versuchszeit war ein Ausgleich eingetreten. Bürgi[1]) hat auf solche Möglichkeit in einer seiner Publikationen hingewiesen. Nach ihm beruht „die Verstärkung der Wirkung durch Kombination von zwei Mitteln mit verschiedenem Angriffspunkte auf der gleichzeitigen Funktion zweier Rezeptoren". Bleiben Zelle und Medikament unbegrenzt lange beisammen, so müssen „die doppelte Menge x und die doppelte Menge y schließlich, jede für sich allein gegeben, gleich stark wirken wie $\frac{1}{2}$ x + $\frac{1}{2}$ y und man wird nur einen Unterschied in der Schnelligkeit, mit der die Wirkung eintritt, bemerken können". Darum konnte Bürgi in seinen noch nicht ausführlich publizierten Versuchen über die kombinierte Wirkung der Desinfektionsmittel dann nur finden, „daß die Verstärkung der Wirkung in diesem Falle nicht in dem Endeffekt, sondern in der Raschheit des Eintretens" sich geltend macht.

Wir haben nun in unseren Hämolyseversuchen nicht nur die Werte nach den oben angegebenen Zeiten abgelesen, sondern sie in vielen Fällen von Beginn des Versuches an in regelmäßigen Zeitintervallen notiert, aber auch hier ergab sich, von einigen unsicheren Ausnahmen abgesehen, durchaus keine Veränderung unserer Resultate. Wenn Abschwächung der Wirkung als Endresultat beobachtet wurde, so war diese von Beginn des Versuches an zu konstatieren, ebenso wie die Summation oder Verstärkung. Gerade in den Fällen mit Chloralhydrat, in welchen wir Verstärkung sahen, wäre uns

1) E. Bürgi, Allgemeine Bemerkungen zu meinen die Wirkung von Arzneikombinationen betreffenden Arbeiten. Zeitschr. f. experiment. Pathol. und Therapie. Bd. 8. S. 533. (1911.)

eine Verschiebung der Resultate mit der Einwirkungszeit plausibel erschienen. Wir konnten sie aber nicht beobachten, wie die Tabellen IX, X und XI klar erkennen lassen.

Tabelle IX.

Hämolyse durch Chloralhydrat + Alkohol.

Zeit in Stunden	Substanz	Allein	Mischung	
			berechnet	gefunden
1	Chloralhydrat	3,2	1,6	1,25
	Alkohol	16,0	8,0	7,5
2	Chloralhydrat	3,0	1,5	1,25
	Alkohol	15,5	7,75	5,75
3	Chloralhydrat	2,75	1,38	1,25
	Alkohol	15,0	7,5	5,5
4	Chloralhydrat	2,6	1,3	1,25
	Alkohol	15,0	7,5	5,0
7	Chloralhydrat	2,3	1,15	1,25
	Alkohol	14,0	7,0	4,5

Tabelle X.

Hämolyse durch Chloralhydrat + Urethan.

Zeit in Stunden	Substanz	Allein	Mischung	
			berechnet	gefunden
2	Chloralhydrat	3,2	1,6	1,25
	Urethan	7,5	3,8	3,75
5	Chloralhydrat	2,5	1,25	1,25
	Urethan	7,0	3,5	2,75
24	Chloralhydrat	2,0	1,0	1,0
	Urethan	6,0	3,0	2,5

Tabelle XI.

Hämolyse durch Chloralhydrat + Chinin.

Zeit in Stunden	Substanz	Allein	Mischung	
			berechnet	gefunden
1	Chloralhydrat	3,5	1,75	1,75
	Chinin	0,4	0,2	0,175
2	Chloralhydrat	3,0	1,5	1,75
	Chinin	0,4	0,2	0,175
4	Chloralhydrat	2,8	1,4	1,25
	Chinin	0,4	0,2	0,125
6	Chloralhydrat	2,5	1,25	1,25
	Chinin	0,35	0,18	0,125
24	Chloralhydrat	2,0	1,0	1,0
	Chinin	0,3	0,15	0,1

In allen drei Fällen der Mischung von Chloralhydrat mit Alkohol oder Urethan oder Chinin zeigte sich die verstärkte Wirkung schon von Anfang des Versuches an und sie war ebenso noch nach 7 und selbst nach 24 Stunden vorhanden.

Als Resultat ergibt sich aus unseren Versuchen, daß einfache Gesetzmäßigkeit, wie sie Bürgi formuliert hat, bei Einwirkung verschiedener Hämolytica auf Rinderbluterythrozyten nicht beobachtet werden kann, jedenfalls nicht unter den von uns gewählten Bedingungen. Unsere Versuche mit Saponin und Ammoniak weisen darauf hin, daß man unter andern Bedingungen zu andern Ergebnissen gelangen wird. Soviel aber läßt sich heute schon klar erkennen, daß sich dieselben nie einem solch allgemeinen „Gesetz" wie demjenigen von Bürgi einfügen werden.

Zusammenfassung.

Bei Versuchen über Mischhämolyse ausgeführt an Rinderblut bei Zimmertemperatur mit verschiedenen Gruppen von chemisch einheitlichen reinen Hämolyticis (Narcotica, Alkaloide, Glykoside), welche in Mischung ihrer halben lösenden Mengen zur Verwendung gelangten, fanden wir teils Verstärkung, teils Summation, teils Verminderung der berechneten Wirkung. Bei weitem am häufigsten wurde letztere beobachtet. Dies ist z. T. darauf zurückzuführen, daß unsere Versuche

mit ungewaschenen Blutkörperchen ausgeführt wurden. Vergleichende Versuche mit Saponin-Ammoniak an ungewaschenen und gewaschenen Blutkörperchen ergaben im ersten Falle Abschwächung, im andern Summation oder Verstärkung der Wirkung. Allgemein gültige Gesetzmäßigkeiten für die kombinierte Wirkung der Hämolytica wie sie das Gesetz von Bürgi über die Wirkung von Arzneikombinationen postuliert, lassen sich aus unseren Versuchen nicht ableiten.

XXIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der k. k. Universität Wien.

Veränderungen des Chemismus der Haut bei verschiedener Ernährung und Vergiftungen.

Von

Privatdozent Dr. Friedrich Luithlen, Wien.

(Mit 5 Abbildungen.)

In meiner Arbeit — Tierversuche über Hautreaktion — habe ich gezeigt, daß mit Hafer ernährte Kaninchen eine stärkere Empfindlichkeit der Haut gegen äußere Reize aufweisen als mit Grünfutter ernährte, sowie, daß die Reaktionsfähigkeit gegen Entzündungsreize bei Zufuhr von Salzsäure oder oxalsaurem Natron zum Organismus steigt.

Bereits damals habe ich darauf hingewiesen, daß der Grund für die erhöhte Reaktionsfähigkeit in einer Veränderung der Haut zu suchen sei. Um mir Klärung über den Mineralstoffwechsel der Tiere bei verschiedener Ernährung und Vergiftung zu verschaffen, habe ich diesen bei Ernährung mit Hafer, Grünfutter, sowie bei Vergiftung mit Salzsäure untersucht[1]). An der Haut nahm ich zuerst chemische Untersuchungen von kleinen exzidierten Hautpartien an Katzen vor, indem ich zuerst dem normalen Tiere ein Stück Haut exzidierte, dieses chemisch untersuchte, dann das Tier in den Versuch brachte, Salzsäure, oxalsaures Natron oder Kalziumchlorid dem Organismus zuführte, dann nochmals ein exzidiertes Hautstück chemisch untersuchte. Die Befunde waren infolge der geringen Menge des Materials nicht zu verwenden, da höchstens das Ca und der allgemeine Basengehalt bestimmt werden konnte, es aber undurchführbar war die anderen Basen Mg, K und Na zu bestimmen. Immerhin aber gaben diese Untersuchungen die Anregung, an größeren Hautpartien die Untersuchungen über den Mineralstoffwechsel der Haut durchzuführen. Auch stimmen die damals erhobenen Befunde mit denen in dieser Arbeit mitgeteilten überein und sind dadurch auch deshalb von Wert, weil sie an ein und demselben Tiere erhoben wurden und damit den

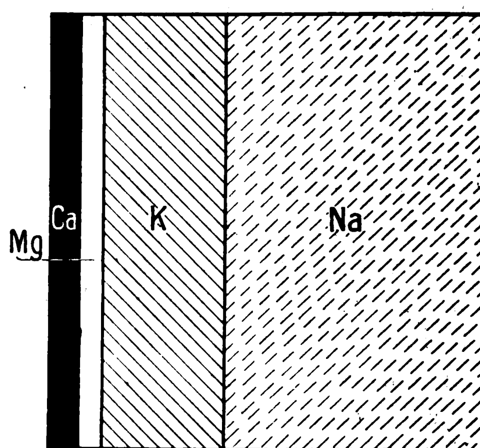
---

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 68.

Einwand, daß in dieser Arbeit an verschiedenen Tieren untersucht wurde, entkräftigen.

Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt. Die Tiere wurden längere Zeit bei der betreffenden Ernährung, gemischtes Futter, Hafer oder Grünfutter, gehalten. Die Tiere, welche Salzsäure oder oxalsaures Natron erhielten, wurden mit Hafer und destilliertem Wasser ernährt. Bei Beendigung des Versuches wurden die Tiere durch Verbluten getötet; die Haut wurde ohne Platysma abgezogen, gerupft und rasiert, in kleine Stücke zerschnitten, zuerst feucht gewogen, dann zur Gewichtskonstanz getrocknet. Sie wurde nach Neumann zerstört, wie in meiner früheren Arbeit auf Ca, Mg, K und Na untersucht. Die Befunde wnrden in Äquivalenten ausgedrückt, auf je 100 g Haut berechnet. Die gefundenen Werte wurden in Quadrate von 1 dm Seitenlänge eingetragen, so daß die Betrachtung der in der Arbeit enthaltenen Tafeln einen Überblick über die Verteilung der Basen in der Haut gibt.

Versuch 1.



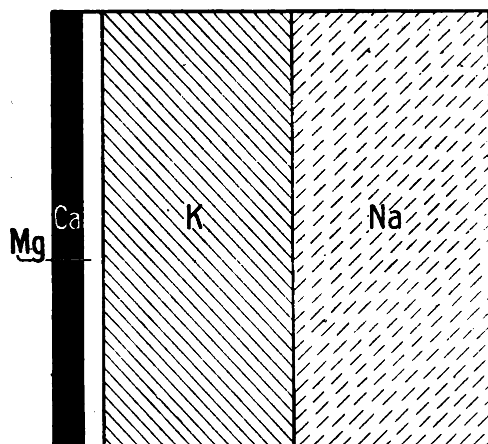
Ca: 6,99 Prozent.
Mg: 5,41 „
K: 28,07 „
Na: 59,53 „

Kaninchen bei gemischtem Futter. Körpergewicht 2000 g, 10 Tage gemischtes Futter. Haut feucht 30 g; Haut trocken 10,820 g.

Die Haut enthält in Äquivalentperzenten per 100 g Haut

Ca	0,002512	Äquiv.	Ca	6,99	Proz.
Mg	0,001942	„	Mg	5,41	„
K	0,01008	„	K	28,07	„
Na	0,02137	„	Na	59,53	„
Summe	0,035904	Gesamtäquivalente.			

Versuch 2.



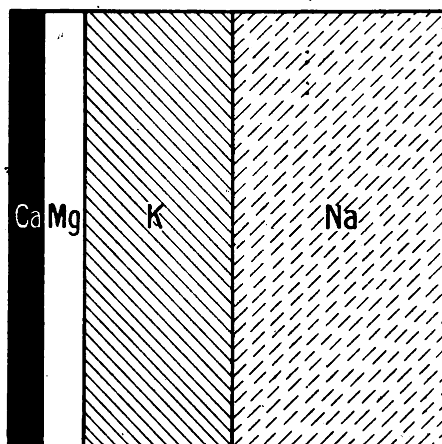
Ca: 6,76 Prozent.
Mg: 4,63 „
K: 44,06 „
Na: 44,55 „

Kaninchen bei Haferernährung. Körpergewicht 2900 g, 10 Tage Haferfütterung. Haut feucht 65 g, trocken 26,355 g.

Die Haut enthält in Äquivalentperzenten per 100 g Haut

Ca	0,0022477	Äquiv.	Ca	6,76	Proz.
Mg	0,0015406	„	Mg	4,63	„
K	0,014657	„	K	44,06	„
Na	0,014820	„	Na	44,55	„
Summe	0,0332653	Gesamtäquivalente.			

Versuch 3.



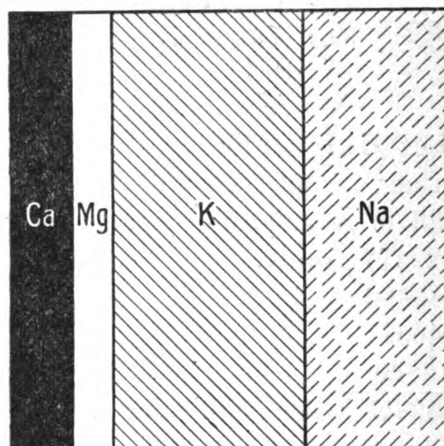
Ca: 7,21 Prozent.
Mg: 9,06 „
K: 34,16 „
Na: 49,56 „

Kaninchen bei Grünfuttenernährung. Körpergewicht 1650 g, ab 2. II. bis 1. III. 1912. Grünfutter bestehend aus Kohl, Kraut, Rotkraut, Sellerie und Petersilie. Körpergewicht am Schluß des Versuches 1200 g. Haut feucht 32 g, trocken 11,86 g.

Die Haut enthält in Äquivalentperzenten per 100 g Haut

Ca	0,0030464	Äquiv.	Ca	7,21	Proz.
Mg	0,0038264	"	Mg	9,06	"
K	0,014426	"	K	34,16	"
Na	0,020931	"	Na	49,56	"
Summe	0,0422298	Gesamtäquivalente.			

Versuch 4.



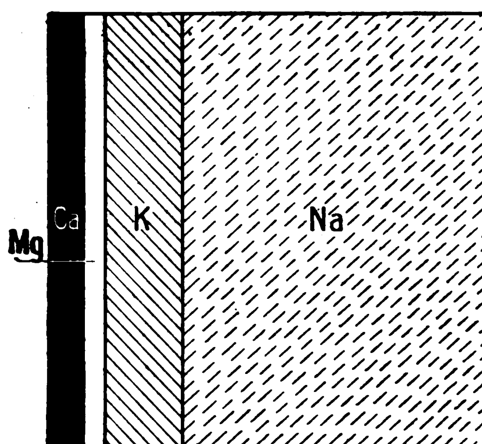
Ca: 13,96 Prozent.
Mg: 9,49 "
K: 43,31 "
Na: 33,24 "

Kaninchen bei Salzsäurevergiftung. Körpergewicht 1850 g; erhält ab 15. bis 22. XII. 11 750 ccm n/10 HCl. Körpergewicht am Schluß des Versuches 1120 g. Haut feucht 33 g, Haut trocken 15,803 g.

Die Haut enthält in Äquivalentperzenten per 100 g Haut

Ca	0,004735	Äquiv.	Ca	13,96	Proz.
Mg	0,003217	"	Mg	9,49	"
K	0,014679	"	K	43,31	"
Na	0,011269	"	Na	33,24	"
Summe	0,033900	Gesamtäquivalente.			

Versuch 5.



Ca: 7,71 Prozent.
Mg: 5,19 „
K: 17,58 „
Na: 69,52 „

Kaninchen bei Injektion von oxalsaurem Natron. Körpergewicht 2100 g, erhält 19. XII.—23. XII. 11 12 ccm 3 proz. oxalsaures Natron subkutan, Körpergewicht am Schlusse des Versuches 1730 g, Haut feucht 38 g, Haut trocken 14,33 g.

Die Haut enthält in Äquivalentperzenten per 100 g Haut

Ca	0,0034953	Äquiv.	7,71	Proz.
Mg	0,0023516	„	5,19	„
K	0,007971	„	17,58	„
Na	0,031516	„	69,52	„
Summe	0,0453339	Gesamtäquivalente.		

Vergleichen wir bei den verschiedenen Ernährungen den Gehalt der Haut an Basen, so finden wir die Summe der Gesamtäquivalente am niedrigsten bei Haferernährung, nämlich 0,0332 g, am höchsten bei Grünfutter, nämlich 0,0422 g, während bei gemischtem Futter ein mittlerer Gehalt zwischen den zwei erstgenannten Werten, nämlich 0,0359 g Basenäquivalente vorhanden ist. Auf den ersten Blick erscheint daher die Annahme berechtigt, daß der Gehalt an Gesamtäquivalenten die Hauptrolle spielt, doch ist dies nicht richtig, wie wir aus den später anzuführenden Versuchen sehen werden.

Der Gehalt an den einzelnen Bestandteilen ist folgender:

Ca	Mg	
0,0022	0,0015	bei Hafer, also am wenigsten,
0,0030	0,0038	bei Grünfutter also am meisten,
0,0025	0,0019	bei gemischtem Gutter, also ein Mittelwert;

K: 0,0010 bei gemischtem Futter, also am wenigsten,
0,0147 bei Hafer also am meisten,
0,0144 bei Grünfutter also ein mittlerer Wert;
Na: 0,0148 bei Hafer also am wenigsten,
0,0213 bei gemischtem Futter, also am meisten,
0,0209 bei Grünfutter also ein mittlerer Wert.

Die Haut enthält also bei gemischtem Futter im Vergleiche mit Hafer und Grünfutterernährung am meisten Na, am wenigsten K. Der Gehalt an Ca und Mg steht in der Mitte zwischen Hafer und Grünfutterernährung.

Bei Haferernährung enthält die Haut weniger Ca, Mg und Na als bei den anderen Ernährungen, am meisten K.

Bei Grünfutterernährung enthält die Haut mehr Ca und Mg, steht mit K und Na zwischen den beiden andern Ernährungen, wird dabei an allen Basen reicher.

Bei Haferernährung wird die Haut also Ca-, Mg- und Na-ärmer K-reicher; bei Grünfutter Ca-, Mg- und Na-reicher, gegen Haferernährung, Ca- und Mg-reicher gegen Ernährung mit gemischtem Futter, dabei wie erwähnt reicher an Gesamtbasengehalt.

Es findet eine Verschiebung der einzelnen Basen gegeneinander, eine Störung des Basenäquivalentgleichgewichtes statt. Gegenüber dem Basengehalte der Haut bei Ernährung mit gemischtem Futter, wobei wir Ca 6,99 Proz., Mg 5,41 Proz., K 28,07 Proz., Na 59,53 Proz. fanden, haben wir bei Haferernährung eine Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Basen zugunsten des K gegenüber Ca, Mg und Na, indem wir Ca 6,76 Proz., Mg 4,63 Proz., K 44,06 Proz. Na 44,55 Proz. finden. Bei Ernährung mit Grünfutter tritt eine Verschiebung zugunsten des Ca und Mg gegenüber Na und besonders K auf, indem wir von Ca 7,21 Proz., Mg 9,06 Proz., K 34,16 Proz., Na 49,56 Proz. finden.

Bei Vergiftung mit Salzsäure finden wir den Gesamtgehalt an Basenäquivalenten niedriger als bei gemischtem Futter und bei Grünfutter, höher als bei Haferernährung, aber nur durch ein besonderes Verhältnis im Gehalte an Ca und Mg.

Von Ca findet man 0,004735, also eine Zunahme, mehr sogar als bei Grünfutter.

Von Mg 0,003217, gleiche Verhältnisse wie bei Ca.

Bei K 0,014679, ungefähr ebensoviel wie bei Hafierernährung, mehr wie bei Grünfutter und gemischtem Futter.

Von Na 0,011269, also eine starke Abnahme, selbst weniger noch wie bei Hafierernährung.

Es findet also eine Verschiebung des Basenäquivalentgleichgewichtes infolge Abnahme des Na nnd Zunahme des Ca und Mg bei geringer Beteiligung des K statt.

Wir finden also bei Zufuhr von Salzsäure zum Organismus eine Verminderung des Na und eine Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Basen zueinander, daß die Haut 13,96 Proz. Ca, 9,49 Proz. Mg, 43,31 Proz. K und 33,24 Proz. Na enthält.

Auf die eigenartige Erscheinung, daß eine Zunahme des Ca und Mg stattfindet, werde ich später zurückkommen.

Bei Zufuhr von oxalsaurem Natron finden wir den Gehamtgehalt an Basen höher sogar als bei Grünfutter und zwar 0,045339 Äquivalente, ähnlich wie bei Salzsäurevergiftung durch Zunahme einzelner Basen.

Von Ca findet man 0,003495 Äquivalente, also eine Zunahme höher sogar als bei Grünfütterung, niedriger nur als bei HCl-Vergiftung.

Von Mg 0,00235, also ebenfalls eine Zunahme, höher als bei gemischtem Futter und Hafer, niedriger als bei Grünfutter und bei HCl-Zufuhr.

Von K 0,007971, also eine sehr starke Abnahme, weniger sogar als bei gemischtem Futter, ungefähr die Hälfte, wie bei Hafer und Grünfutterernährung.

Von Na 0,031516, also eine Zunahme, mehr sogar als bei gemischtem Futter, das von den verschiedenen Ernährungsweisen sonst den höchsten Na-Gehalt aufweist.

Es findet so eine Verschiebung des Basenäquivalentgleichgewichtes infolge besonders starker Abnahme des K und Zunahme des Ca, Mg und des Na statt. Es tritt also bei Zufuhr von oxalsaurem Natron eine Verminderung des K-Gehaltes der Haut ein und kommt es zu einer Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Basen untereinander in der Art, daß die Haut 7,71 Proz. Ca, 5,19 Proz. Mg, 17,58 Proz. K und 69,52 Proz. Na enthält.

Zusammengefaßt findet man, daß die Haut bei Haferfütterung ärmer an Gesamtäquivalenten, ärmer an Ca, Mg und Na, reicher an K ist. Bei Grünfutterernährung ist die Haut reicher an Gesamtäquivalenten, reicher an Ca und Mg. Wie schon den früheren Aus-

führungen zu entnehmen, handelt es sich nicht so sehr um den Gehalt an Gesamtäquivalenten als um eine Verschiebung des Basengleichgewichtes zueinander in der Art, daß bei Hafernährung dasselbe auf Kosten von Ca, Mg und auch Na zugunsten des K verschoben wird, während bei Grünfutterernährung im Gegenteile eine Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten von Ca und Mg stattfindet. Diese Erscheinung ist geeignet die erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegen äußere Entzündungsreize bei Haferernährung gegenüber dem Verhalten bei Ernährung mit Grünfutter zu erklären.

Die Veränderung der Haut bei Haferernährung bildet den Übergang zu den Befunden, die wir bei Salzsäurevergiftung erheben. Es ist dies auch begreiflich, da Hafer ein sogenanntes saures Futter darstellt, wie ich bereits in meiner Arbeit über das gegenseitige Kationenverhältnis bei verschiedener Ernährung und bei Säurevergiftung, bei Gelegenheit der Mineralstoffwechseluntersuchung angeführt habe. Bei HCl-Vergiftung tritt besonders Verlust an Na auf und zugleich eine Zunahme an Ca und Mg. Es handelt sich hierbei um eine Verschiebung des Basenäquivalentgleichgewichtes infolge von Verlust an Na.

Bei Zufuhr von oxalsaurem Natron tritt besonders Verlust an K ein; dabei ähnlich wie bei HCl-Vergiftung, wenn auch in geringerem Maße Zunahme an Ca und Mg. Die ganz eigenartige Zunahme des Na in diesem Falle, die in Äquivalentenperzenten dieser Base sogar weitaus den Gehalt der Haut bei gemischtem Futter übertrifft, ist vielleicht mit der Injektion des oxalsauren Natrons in Verbindung zu bringen, indem immerhin 0,36 oxalsaures Natron 0,12358 Na enthaltend, einverleibt wurden. Die Verschiebung des Basenäquivalentgleichgewichtes erfolgt in diesem Falle besonders durch Verlust des K.

Vergleicht man die Befunde bei den verschiedenen Ernährungen und den Vergiftungen miteinander und zieht auch die experimentellen Befunde über die geänderte Reaktionsfähigkeit der Haut gegen äußere Entzündungsreize in Betracht, so ergiebt sich, daß nicht der Gesamtbasengehalt der Haut der eigentliche Grund für die beobachteten Erscheinungen ist, sondern, daß es sich um das Verhältnis der einzelnen Basen zueinander handelt.

Störungen des Basenäquivalentgleichgewichtes können nicht nur wie ich in meiner Arbeit über das gegenseitige Kationenverhältnis bei verschiedener Ernährung und subakuter Säurevergiftung gezeigt habe, für den Gesamtorganismus, für das Leben des Individuums in Betracht kommen, sondern bewirken auch eine Änderung in der Reaktionsfähigkeit der Haut gegen äußere Entzündungsreize.

So zeigt die Haut, obwohl sich zum Teil ganz eigenartige und

vom Gesamtstoffwechsel verschiedene Vorgänge in ihr abspielen, trotzdem ein gleichwertiges Verhalten wie der gesamte Organismus, indem Störungen des Verhältnisses der einzelnen Kationen zueinander, zu einem geänderten Verhalten der Haut gegenüber entzündungserregenden Reizen führen. Auch hier zeigt sich wieder die von J. Loeb hervorgehobene Erscheinung, daß das Verhältnis zwischen den einzelnen Kationen Ca, Mg, K, Na zur Erhaltung der ungestörten Tätigkeit des Lebens, der Zelle, notwendig ist.

Zum Schlusse sei noch die eigenartige Erscheinung besprochen, daß bei Zufuhr von Salzsäure und oxalsaurem Natron eine Vermehrung des Ca und Mg in der Haut auftritt. Bei Salzsäurevergiftung besteht Ca- und Mg-Verlust des Organismus. Bei Vergiftung mit oxalsaurem Natron erscheint Ca-Verlust nach allgemeiner Annahme sicher.

Es ist eigentümlich, daß bei Prozessen, bei denen der Organismus eine Base verliert, diese in vermehrter Menge in der Haut erscheint. Es macht den Eindruck als ob besonders bei Salzsäurevergiftung Ca aus anderen Geweben ausgeschwemmt, gelöst und dann vielleicht infolge der eigenartigen Zirkulationsverhältnisse der Haut in dieser zur Ablagerung komme.

Meine Befunde stimmen mit den Beobachtungen von Allers und Bondi überein. Diese fanden bei experimenteller Säurevergiftung mit HCl eine Zunahme des Kalkgehaltes des Blutes auf das Doppelte; während normalerweise 0,069 CaO in 1000 g Blut vorhanden waren, stieg die Menge desselben bei der Säurevergiftung auf 0,159 in 1000 g Blut. Dieser Befund würde meine Beobachtungen erklären und weist auf die von mir früher gegebene Erklärung für die Entstehung der Kalkvermehrung der Haut hin.

Zusammenfassung.

1. Die Haut zeigt sowohl bei verschiedener Ernährung als bei chronischer Säurevergiftung und Zufuhr von oxalsaurem Natron eine Änderung ihrer chemischen Zusammensetzung, ihres Gehaltes an Kationen.

2. Die Veränderungen im Chemismus der Haut bestehen im wesentlichen in einer Verschiebung des gegenseitigen Verhältnisses der einzelnen Kationen zueinander.

3. Die Störung des Basenäquivalentgleichgewichtes ist nicht nur, wie ich in meiner anderen Arbeit gezeigt habe, für die Lebenstätigkeit des Organismus von großer Wichtigkeit, sondern führt auch zu

geänderter Reaktionsfähigkeit der Haut gegen Entzündungsreize, wodurch die erhöhte Empfindlichkeit dieser bei verschiedenen Stoffwechselerkrankungen, Säurevergiftung, Intoxikationen erklärlich wird, wir für die Ätiologie mancher Hautaffektionen und die Disposition zu Hautkrankheiten neues Verständnis und größere Einsicht gewinnen.

Analysetabellen.

1. Versuch.

$CaSO_4$	0,0185	Ca	0,005451
$Mg_2P_2O_7$	0,0117	Mg	0,002559
Sulfate	0,3017	K	0,0427
$BaSO_4$	0,4667	Na	0,0671

2. Versuch.

$CaSO_4$	0,020204	Ca	0,005951
$Mg_2P_2O_7$	0,011322	Mg	0,002477
Sulfate	0,30764	K	0,07574
$BaSO_4$	045,412	Na	0,04509

3. Versuch.

$CaSO_4$	0,012301	Ca	0,0036247
$Mg_2P_2O_7$	0,012633	Mg	0,0027637
Sulfate	0,16275	K	0,03349
$BaSO_4$	0,24469	Na	0,02861

4. Versuch.

			im Mittel
$CaSO_4$	0,02426 0,02669	0,02547	0,007505 Ca
$Mg_2P_2O_7$	0,01455 0,01375	0,01415	0,003096 Mg
Sulfate	0,16456 0,16535	0,16545	0,04540 K
$BaSO_4$	0,23727 0,24407	0,24067	0,02052 Na

5. Versuch.

			im Mittel
$CaSO_4$	0,016345 0,017762	0,017054	0,006025 Ca
$Mg_2P_2O_7$	0,010049 0,008713	0,009381	0,002052 Mg
Sulfate	0,209790 0,211106	0,2104	0,02236 K
$BaSO_4$	0,330461 0,330372	0,3304	0,05205 Na

XXV.

(Aus dem pharmakologischen Institut der k. k. Universität Wien.)

Mineralstoffwechsel eines mit Hafer ernährten Kaninchens bei Zufuhr von oxalsaurem Natrium.

Von

Dr. Friedrich Luithlen.

Privatdozent für Dermatologie und Syphilis.

(Mit 4 Abbildungen.)

Die in der vorangegangenen Arbeit [1]) bei Zufuhr von oxalsaurem Natron erhobenen Veränderungen des Basengehaltes der Haut, die Verschiebungen des Verhältnisses der einzelnen Basen zueinander, veranlaßten mich, den Mineralstoffwechsel bei dieser Vergiftung zu studieren, um mir Klarheit zu schaffen, inwieweit der chemische Befund der Haut mit den Veränderungen des Gesamtorganismus übereinstimmt.

Die Untersuchungen wurden in der nämlichen Art, wie in meiner ersten Arbeit „Das gegenseitige Kationenverhältnis bei verschiedener Ernährung und bei Säurevergiftung" ausgeführt, und teile ich mit Hinweis auf diese Arbeit hier nur kurz die Befunde mit:

Kaninchen mit 2200 g Körpergewicht wird ab 18. III. 1912 mit Hafer bei Zusatz von destillierten Wasser ernährt.

23. III. 1912. Beginn des Versuches. K. G. 2250 g.
4 ccm 3 Proz. oxalsaures Natron subkutan.
24. III. 1912. 4 ccm „ „ „ „ „
25. III. 1912. 4 ccm „ „ „ „ „

K. G. am 27. III. 1990 g; das Tier wird durch Verbluten getötet.

Das Tier nahm während des Versuches 106 g Hafer und 340 ccm destilliertes Wasser auf. Es entleerte 290 ccm Harn, der mit Spülwasser auf 1010 ccm gebracht wurde. 68,50 g lufttrockenen Kot; getrocknet 64,50 g. — K. G. am Ende des Versuches 1990 g; Gewichtsverlust 260 g.

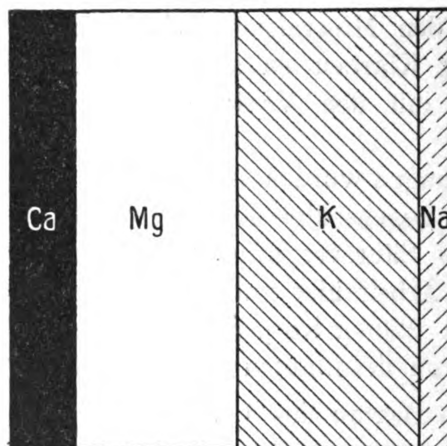
---

1) Veränderungen des Chemismus der Haut bei verschiedener Ernährung und Vergiftungen.

Tabelle I.

	Gesamt-Harn	Gesamt-Kot	Gesamt-Ausscheidung	Gesamt-Aufnahme	Bilanz	Äquivalente
Ca	0,03062	0,36829	0,39891	0,09071	— 0,3082	— 0,015383
Mg	0,04070	0,15706	0,19776	0,13384	— 0,06392	— 0,005257
K	1,06529	0,4352	1,50054	0,48929	— 1,01125	— 0,02586
Na	0,02727	0,0010	0,02827	im Hafer 0,05809	+ 0,02982 + 0,12358	+ 0,001297 + 0,005373
				in Injektion: 0,12358	+ 0,15340	+ 0,00667

Hafer.



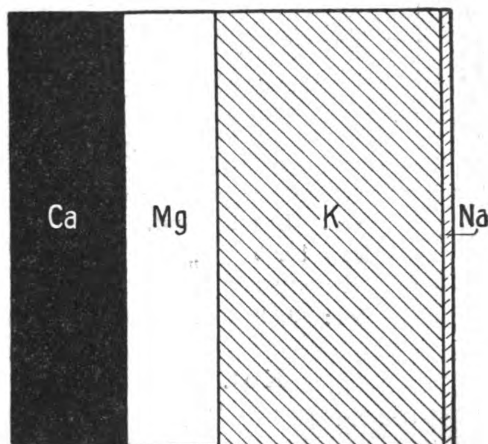
Ca: 14,81 Prozent.
Mg: 36,00 „
K: 40,93 „
Na: 8,26 „

An Nahrung fraß das Tier 106 g Hafer, also aufgenommen an:

Ca	0,09071 g	ausgeschieden an	0,39891 g = 0,01991 Äquivalente.
Mg	0,13384 g	Harn u. Kot zusammen	0,19776 g = 0,01626 „
K	0,48929 g		1,50054 g = 0,03838 „
Na	0,05809 g		0,02827 g = 0,000123 „

Da 12 ccm 3 proz. oxalsaures Natron injiziert wurden, ist auch das darin enthaltene Na der Aufnahme zuzurechnen, so daß die Aufnahme noch um 0,12358 Na erhöht wird. Es wurde von Ca, Mg, K mehr ausgeschieden, als aufgenommen wurde, während die Ausscheidung des Na geringer als die Aufnahme ist.

Gesamt-Ausscheidung.



Ca:	26,27	Prozent.
Mg:	21,46	„
K:	50,64	„
Na:	1,63	„

Es wurden mehr ausgeschieden von:

Ca	0,3082 g	= 0,015383	Äq.
Mg	0,06392 g	= 0,005257	„
K	1,01125 g	= 0,02586	„

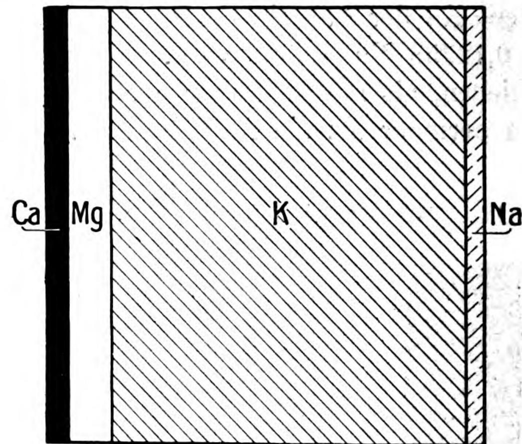
während von:

Na 0,15340 g = 0,006670 Äq. im Organismus zurückgehalten wurde.

Das Tier erleidet so einen Verlust von 0,03983 Basenäquivalenten.

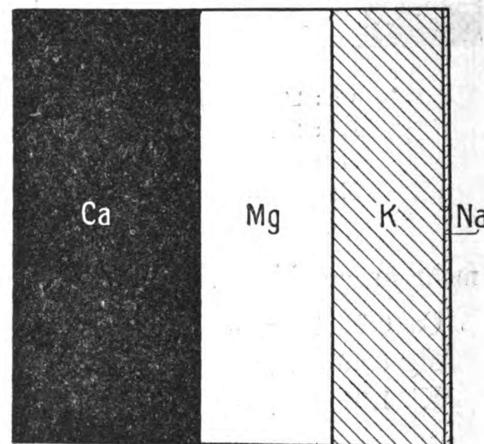
Die Gesamtausscheidung des Tieres beträgt in Summe 0,07578 Basenäquivalente. Diese verteilen sich nach der Größe der Ausscheidung auf die einzelnen Basen in folgender Weise: K 50,64 Proz., Ca 26,27 Proz., Mg 21,46 Proz., Na 1,63 Proz. Im Harne wurden 43,96 Proz., im Kote 56,04 Proz. der abgegebenen Basenäquivalente ausgeschieden

Harn.



Ca: 4,59 Prozent.
Mg: 10,05 „
K: 81,80 „
Na: 3,56 „

Kot.



Ca: 43,28 Prozent.
Mg: 30,41 „
K: 26,21 „
Na: 0,10 „

Die Ausscheidung von Ca erfolgte zum größten Teile (92,3 Proz.) im Kote, ebenso von Mg (79,42 Proz.), während K vorzugsweise (70,99 Proz.), Na fast vollständig (96,46 Proz.) im Harne ausgeschieden wurden.

Die Flüssigkeitsaufnahme betrug 340 ccm destilliertes Wasser mit dem Hafer; die Ausscheidung im Harne 290 ccm, im Kote un-

gefähr 4 ccm Flüssigkeit. Das Tier hat also ungefähr 88 Proz. der zugeführten Flüssigkeit wieder mit Harn und Kot ausgeschieden.

Zusammenfassung:

Bei Vergiftung mit oxalsaurem Natron tritt beim Kaninchen ein Verlust an Basen, eine Demineralisation ein. Die Vermehrung der Ausscheidung betrifft in erster Linie das K, in zweiter das Ca, während Mg kaum beteiligt erscheint. Dagegen wird Na im Körper zurückgehalten. Der Vergleich der Aufnahme mit der Ausscheidung (Tafel I und II) ergibt, daß der Organismus ärmer an K und Ca, dagegen relativ reicher an Mg wird, besonders aber Na ansetzt.

Der Befund zeigt, daß es sich bei subkutaner Injektion von oxolsaurem Natron nicht nur um Verlust von Ca, sondern hauptsächlich um eine weitgehende Verschiebung des Basengleichgewichtes handelt, ein Vorgang, der, wie in einer vorangegangenen Arbeit gezeigt wurde, für den Organismus von weitgehender Bedeutung ist. Die Veränderungen des Mineralstoffwechsels beruhen wahrscheinlich nicht vollständig auf einer basenentziehenden Wirkung des oxalsauren Natron. Der besonders auffallende Verlust von K kann durch die vermehrte Zufuhr von Na mit bedingt sein; für diese Auffassung würden die Befunde von Biernatzki, Meyer und Cohn sprechen, die bei vermehrter Na-Zufuhr Steigerung der K-Ausscheidung beobachteten.

Die Beobachtungen stehen mit den chemischen Befunden der Haut in befriedigender Übereinstimmung und erklären auch die schon früher mitgeteilten Veränderungen der Empfindlichkeit der Haut gegen äußere Entzündungsreize bei Vergiftung mit oxalsaurem Natron.

Hafer (25 g).

Ca	0,06489 $CaSO_4$ = 0,01910 Ca		0,02139 g Ca
	0,08056 „ = 0,02369 „		
Mg	0,14708 $Mg_2P_2O_7$ = 0,03212 Mg		0,03156 g Mg
	0,14165 „ = 0,03101 „		
Sulfate:	0,29848	K	0,1154
	0,29850		
$BaSO_4$:	0,41213	Na	0,0137

100 ccm Harn.

$CaSO_4$:	0,01057 0,01034 0,0100	0,01030 $CaSO_4$ = 0,00303 g **Ca**
$Mg_2P_2O_7$:	0,01941 0,01749	0,01845 $Mg_2P_2O_7$ = 0,00403 g **Mg**

Sulfate:	100 ccm Harn	0,24265 0,24509	$BaSO_4$	0,32536 0,32832	**K** **Na**	0,21095 0,00540
	200 ccm Harn	0,48637	$BaSO_4$	0,65629		

5 g Kot.

$CaSO_4$:	0,09572 0,09829	0,09700 $CaSO_4$ = 0,02855 **Ca**
$Mg_2P_2O_7$:	0,05482 0,05668	0,05575 $Mg_2P_2O_7$ = 0,01217 **Mg**

Sulfate:	0,073060 0,074575	$BaSO_4$:	— 0,09925	5 g
Sulfate:	0,37657	$BaSO_4$:	0,504498	25 g

K 0,1687
Na 0,00031

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Diureseversuche.

Von

Dr. Wilhelm Ginsberg.

(Mit 14 Kurven.)

Es ist bekannt, daß unsere Versuchstiere auf diuretisch wirksame Eingriffe nicht immer gleichmäßig reagieren, sondern daß ein im allgemeinen sicher wirksamer Reiz manchmal ohne Erfolg bleibt. Ferner versagen viele in der Humanmedizin als sicher wirksam geschätzte Diuretika im Tierversuche fast regelmäßig, auch Kaninchen und Hund zeigen Differenzen (Coffeïn ist beim Kaninchen stets sehr wirksam, beim Hunde fast gar nicht [v. Schroeder] [1]), ohne daß bisher ein ausreichender Grund hierfür bekannt geworden wäre. Die Vermutung ist von vornherein nicht von der Hand zu weisen, daß ein Teil dieser Fälle auf die bei diuretischen Versuchen bisher allgemein übliche, meist recht eingreifende Vorbereitung des Versuchstieres bezogen werden könne. Außerdem könnte auch der jeweilige Allgemeinzustand des Tieres eine Bedeutung für die Wirksamkeit der Diuretika haben, welcher beim Menschen sicher eine maßgebende Rolle spielt. Aus dieser Überlegung schien es wünschenswert, an ein und demselben Tiere ohne irgend eine Operation oder Fesselung die Harnausscheidung zu verschiedenen Zeiten bei verschiedenen Zuständen, wie Hunger oder Fütterung, zu studieren und unter denselben Umständen die Wirksamkeit verschiedener Diuretika zu prüfen.

---

1) W. v. Schroeder, Über die diuretische Wirkung des Coffeïns und der zu derselben Gruppe gehörenden Substanzen. Arch. f. exp. Path. und Pharm. XXIV. 1888. S. 98.

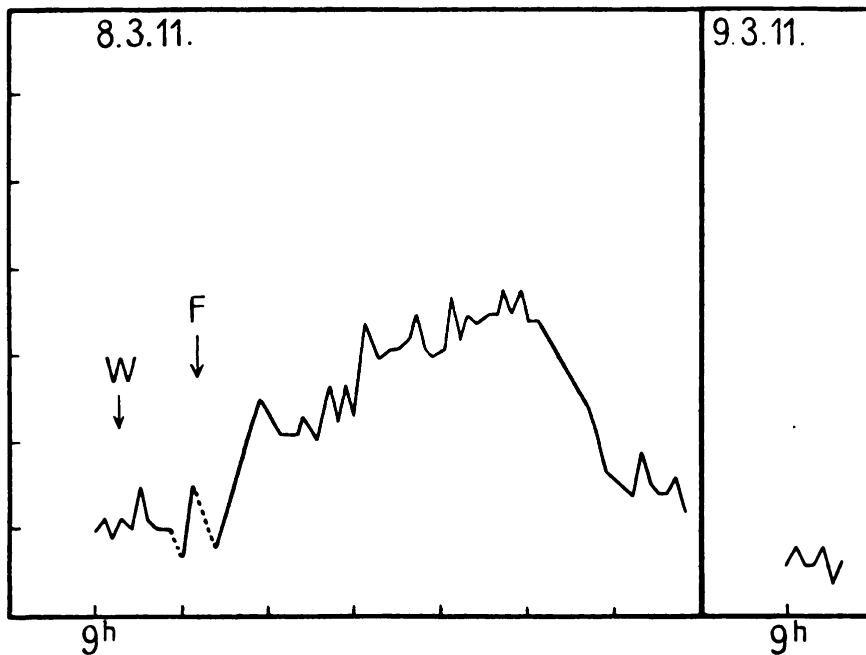
Die Tiere wurden mit der Borodenkoschen permanenten Blasenfistel in der von Schwarz und Wiechowski [1]) beschriebenen Ausführung versehen, bei der eine Kanüle mit Hahn in der Blase zum Einheilen gebracht wird. 8 Tage nach der Operation können die Tiere zu Versuchen benutzt werden. Die Versuche wurden an acht Hunden verschiedener Rasse ausgeführt: 4 Foxterrier, 2 Dackel, 2 Spitze. Während des Versuches ist das Tier nur an eine lange Kette gelegt und vollständig frei beweglich. Zu Beginn jeder Versuchsreihe und auch zwischendurch wird die Funktionstüchtigkeit der Fistel geprüft, indem nach Ablassen des Harnes durch Öffnen des Hahnes 2 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung oder 1 Proz. Borsäure durch die Fistel in die Blase injiziert und sofort wieder in ein in Zehntel geteiltes Meßglas abgelassen werden. Das herausfließende Quantum ist bis auf 0,1 ccm dem injizierten gleich. In den Versuchen wurde der Harn alle 10 Minuten entnommen und gewogen. Der Harn ist oft blutig. Beim nüchternen Tiere (ca. 24 Stunden nach der letzten Fütterung) zeigen die Harnwerte eine große Gleichmäßigkeit an den einzelnen Tagen, die Periodenzahlen stimmen meist völlig überein, wie dies auch Fursenko [2]) angibt.

Fütterungsversuche.

Nach Fütterung von Fleisch oder feuchtem Rindsmagen steigt die Diurese an. Die Dauer und Größe dieser Fütterungsdiurese ist annähernd der zugeführten Menge proportional. So war bei einem Hunde (weißer Spitz) nach Fütterung von 300 g Rindsmagen die Harnausscheidung in 10 Minuten nach 5 Stunden von dem Anfangswerte 0,7 ccm auf 3,8 ccm gestiegen, nach 785 g Pferdefleisch in derselben Zeit von 0,8 bis 6,4 nach 1000 g Pferdefleisch in derselben Zeit von 0,8 bis 17,8 ccm; bei einem anderen Hunde (Fox 3) war die zehnminutliche Harnausscheidung nach Verfütterung von 250 g Rindfleisch in 4 Stunden von 0,7 bis auf 2,6 ccm, nach 500 g Wurst in 2½ Stunden von 2,3 bis auf 6,4 ccm, nach 750 g Rindfleisch in 5 Stunden von 1,9 bis auf 12,8 ccm gestiegen.

1) Schwarz und Wiechowski, Verhandlungen der physiol. morph. Ges. in Wien vom 20. I. 1911.

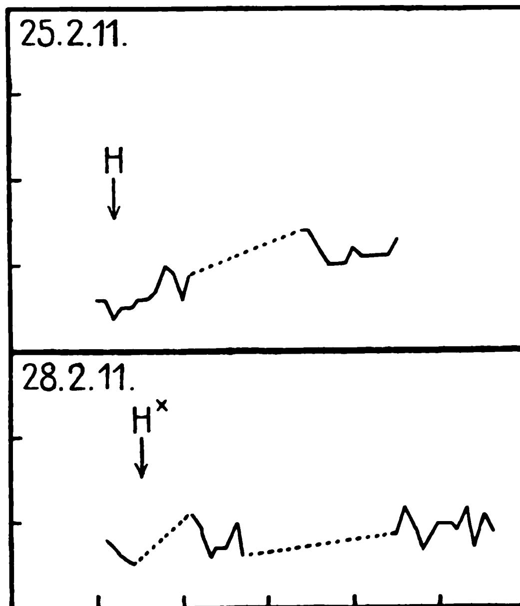
2) Fursenko, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1910. S. 113.



Kurve 1. Weißer Spitz.

W = 20 ccm Leitungswasser. F = 300 g Rindsmagen.
Abszissenteile = 100 Min. Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

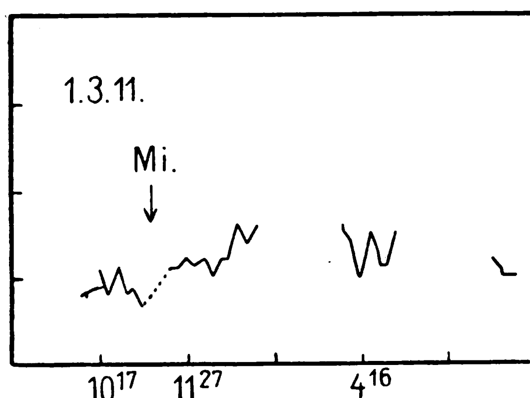
Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen war trockener Hundekuchen nur von geringer Wirkung.



Kurve 2/3. Weißer Spitz.

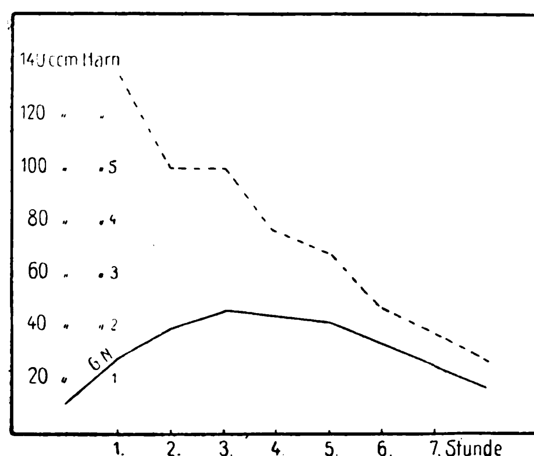
H = 100 g. } trockner Hundekuchen (Knorr).
H* = 107 g }

800 ccm Milch mit Semmel ist ohne Wirkung im Vergleich mit Diuresen nach viel geringeren Wassergaben (s. später).



Kurve 4.
Weißer Spitz.
Mi = 800 ccm warme Milch u. 2 Semmeln.
Abszissenteile = 100 Min.
Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

Also kann nicht lediglich der Wassergehalt der Nahrung maßgebend für die Diurese sein. Aus den von Feder[1]) in seinen Stoffwechselversuchen mitgeteilten Zahlen läßt sich ein analoges Verhalten der Diurese nach Fleischfütterung bei seinen Tieren entnehmen. Aus der nachstehenden, nach seinen Zahlen konstruierten Kurve 5 ergibt



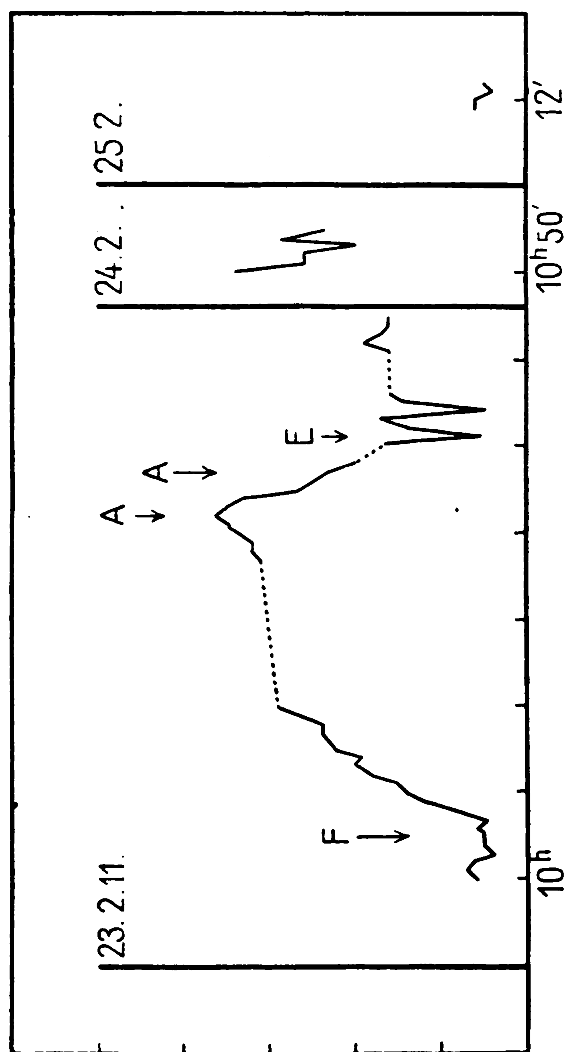
Kurve 5.
Hund,
mit 500 g Fleisch gefüttert.
S. 541. 1. Versuch.
.... ccm Harn in 1 Std.
——— g N. in 1 Std.

sich, daß die Ursache der Fleischdiurese auch nicht im Harnstoff zu suchen ist, da 1. das Maximum der Wasserausscheidung vor dem Maximum der Harnstoffausscheidung liegt, 2. nur wenig Harnstoff auf einmal zur Ausscheidung kommt.

1) Feder, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 17. S. 531. 1881.

Diese Fleischdiurese wird durch **Atropin** auf Stunden unterbrochen, geht aber dann weiter (siehe **auch später Wasserversuche**) Kurve 6 und 6a.

Die Harnausscheidung ist, wie erwähnt, für viele Stunden (bis 24 Stunden) regelmäßig. Mit fortschreitendem Hunger fällt sie auf niedrige Werte, bis 0,4 ccm in 10 Minuten (als Beispiel zahlreicher Versuche s. Kurve 5). Viele Hunde nahmen im Hunger, obgleich ihnen Wasser ad libitum zur Verfügung stand, gar kein oder nur wenig Wasser zu sich.

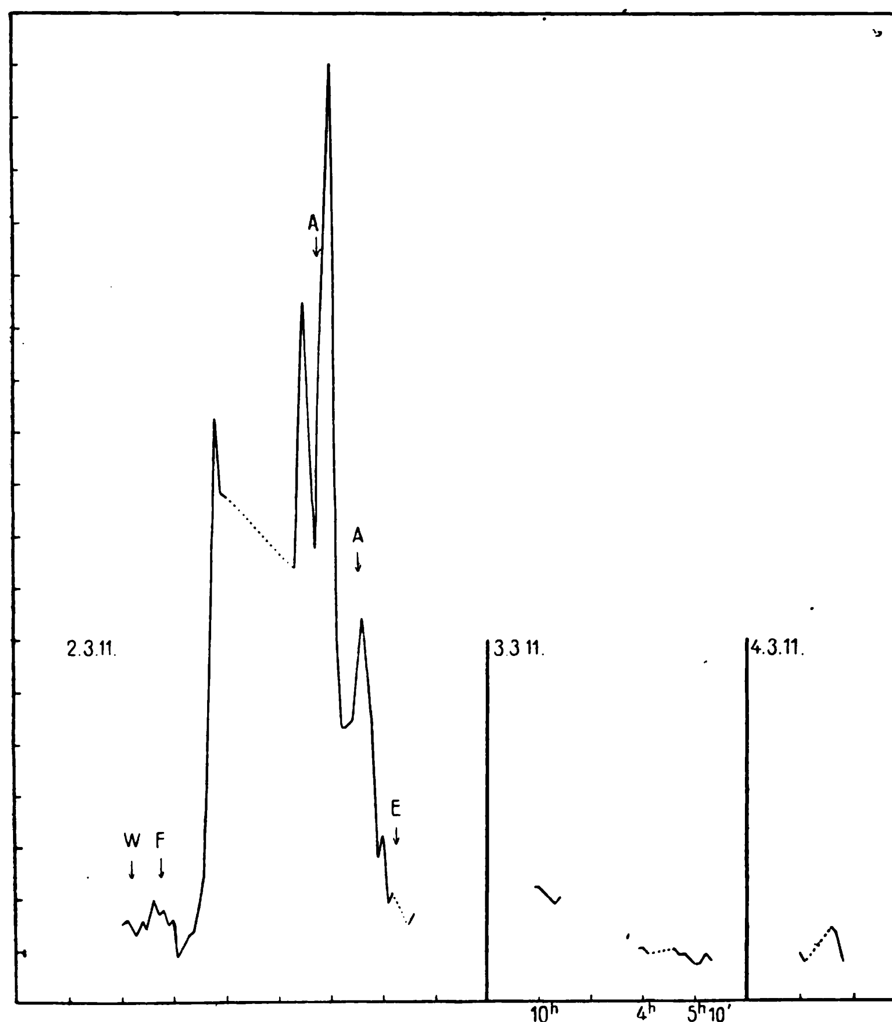


Kurve 6.

Weißer Spitz.

F = 785 g rohes Pferdefleisch.
A = 0,002 g Atropin subkutan.
E = Erbrechen.
Abszissenteile = 100 Min.
Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

Bis 25. II. kein Futter, kein Wasser.



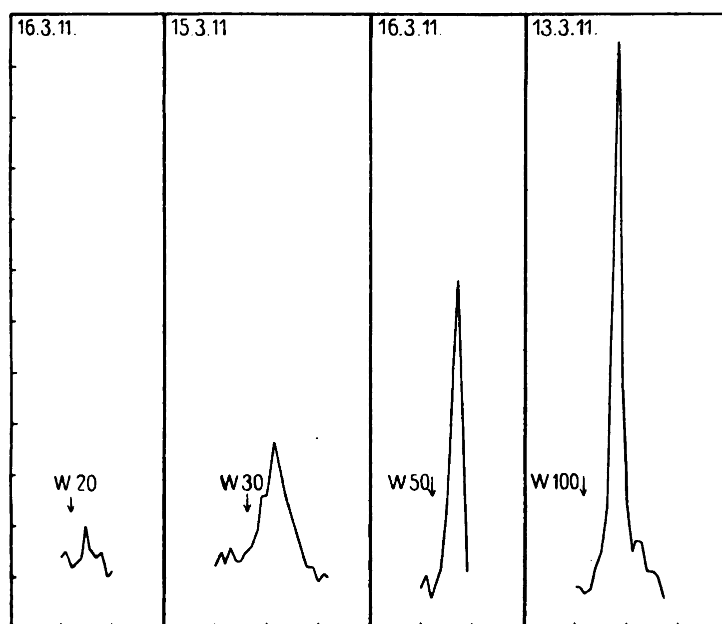
Kurve 6a.
Weißer Spitz.

W = 20 ccm Leitungswasser. F = 1000 g Rindsmagen. A = 0,002 g Atropin subkutan. E = Erbrechen von 2 Stück trocknen, unveränderten Fleisches. Bis 4. III. kein Wasser, kein Futter. Abszissenteile = 100 Min. Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

Wasserdiurese.

Am nüchternen Tier macht die Zufuhr von selbst geringen Mengen (20 ccm) Wasser der Wiener Hochquellenleitung eine deutlich vermehrte Diurese. Die Wirkung verschiedener kleiner Wassergaben differierte annähernd proportional der eingeführten Menge, wie die unten abgebildeten Kurven zeigen. Ein Hund war gegen Wasser

wenig empfindlich, bei ihm wirkten erst große Mengen (300 ccm) (Fox 3). Ebenso wie Leitungswasser wirkten destilliertes Wasser, Karlsbader Mühlbrunnen und Preblauer Wasser. Die Temperatur der eingeführten Flüssigkeit war ohne Einfluß.



Kurve 7.

Weißer Spitz.

W 50 — 20 ccm Leitungswasser per Schlundsonde.
30 — 30 „ aq. dest. „ „
50 — 50 „ Leitungsw. 38° „ „
100 — 100 „ aq. dest. „ „

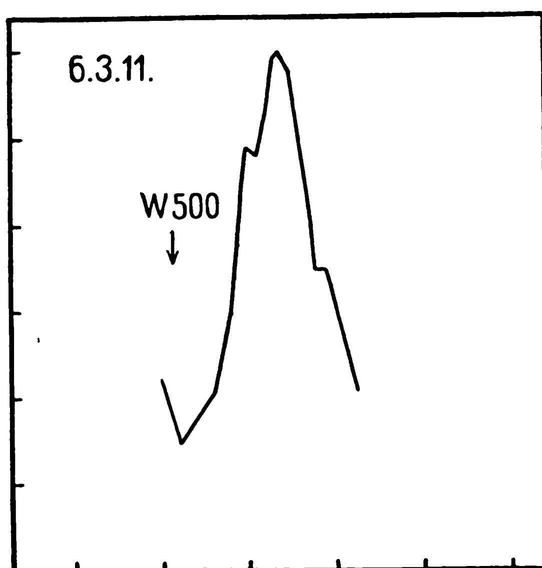
Abszissenteile = 100 Min. Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

Die angegebenen Kurven sind eine Auswahl einer großen Zahl stets im gleichen Sinne ausgefallener Versuche.

Im Hunger wirkt das Wasser viel weniger oder gar nicht diuretisch, so stieg bei einem Hunde (weißer Spitz) die Harnausscheidung nach 500 ccm Leitungswasser nach zweitägigem Fasten nur bis 6 ccm in 10 Minuten (sonst 19 ccm), nach 50 ccm nur bis 1,7 ccm.

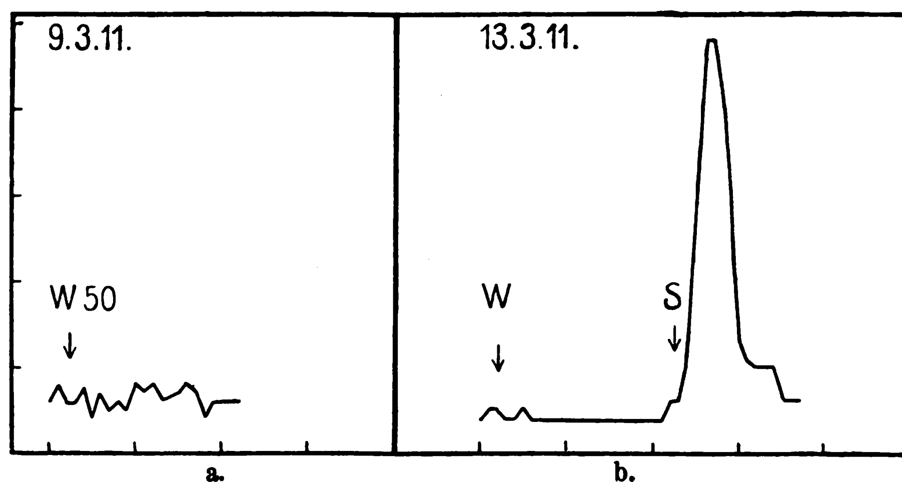
Gleiche und größere als die per os sicher wirksame Menge Wasser zeigten, subkutan oder intravenös gegeben, keine Wirkung [1]),

1) Auch diese Versuche wurden wie alle anderen am nicht gefesselten und nicht narkotisierten Tiere angestellt.



Kurve 8.
Weißer Spitz.
W = 500 ccm Leitungswasser gesoffen. Letztes Futter 4. III. Seit 27. II. kein Wasser.

während die gleiche Menge isotonischer (1,5 Proz.) Glaubersalzlösung intravenös wirksam war, ein Befund, der nach den Beobachtungen von Frey [1]) an Kaninchen über die Wirkung von intravenösen Einläufen von Wasser oder hypotonischen Kochsalzlösungen zu erwarten war.



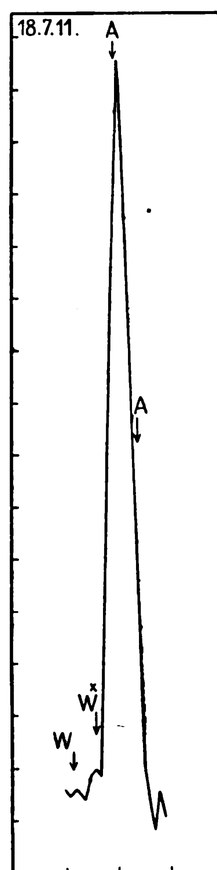
a. b.

Kurve 9.
a. Weißer Spitz.
W = 50 ccm Leitungswasser 38° subkutan.

b. Fox 2.
W = 50 ccm Leitungswasser 38° intraven. in V-saphena.
S = 50 ccm 1,5% Na_2SO_4-Lösung intravenös.
Abszissenteile = 100 Min. Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

1) Frey, Pflügers Arch. Bd. 112. S. 71. 1906. Ibidem 120. S. 93. 1907.

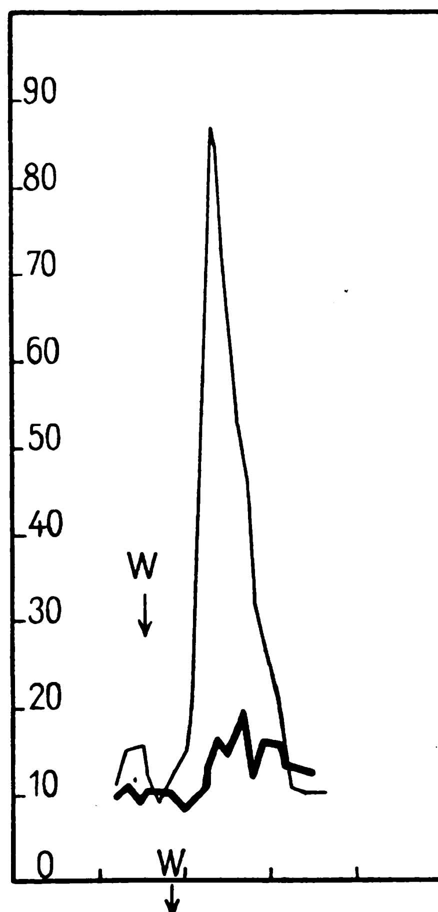
Dieser Befund zeigt, daß vom Darm aus resorbiertes Wasser wirksamer ist, als direkt in die Blutbahn gebrachtes, daß also die Blutverdünnung nicht die alleinige Ursache der Wasserdiurese sein kann. Worauf die bessere Wirksamkeit des vom Darm her resorbierten Wassers beruht, ist nicht ermittelt worden und soll der Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Möglicherweise handelt es sich um die Wirkungen von aus dem Darm oder aus der Leber ausgeschwemmten Substanzen. Es ist zu bemerken, daß die Diurese bei Wassergeben per os (bis auf einen Fall kurz nach der Fütterung) normalerweise erst nach 30 Minuten anzusteigen



Kurve 10.

Dackel.

W = 50 ccm Leitungswasser spontan.
W* = 50 ccm per Sonde.
A = 0,002 g Atropin sukutan.
Abszissenteile = 100 Min.
Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

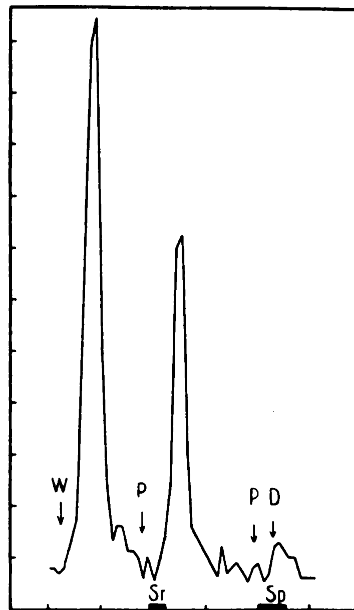


Kurve 11.

W = 50 Leitungswasser.
— ohne.
▬ mit 1 mg Atropin.

beginnt. Im Verlauf der Wasserdiurese bringt Atropin einen rapiden Abfall der Diurese hervor. (Kurve 10, Tabelle vom 30. 3., 4. 4., 5. 4., 8. 4.) Nach vorangehender Atropininjektion tritt eine starke Verzögerung der Harnausscheidung ein, wie aus Kurve 11 ersichtlich ist.

Pilokarpin bewirkt beim Hunde einen steilen Wiederanstieg der nach dem Ablaufe einer Wasserdiurese auf normale Werte gesunkenen Harnmengen. Kurve 12.



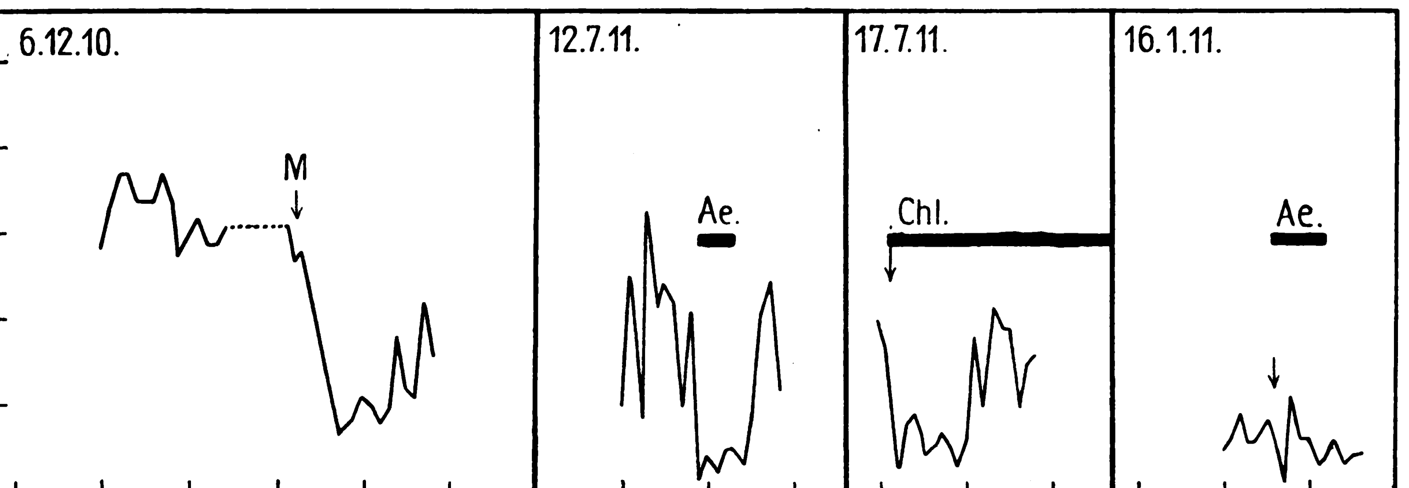
Kurve 12.

W = 90 ccm aq. dest. per Sonde.
P = 0,002 g Pilokarpin subkutan.
Sp = Speichelfluß.
D = Diarrhoe.

Am Schlusse seien noch einige Versuche über den Einfluß der Narkose erwähnt. Äther, Chloralhydrat und Morphium drücken die normale Harnausscheidung auf ein Minimum herunter. Zu gleichen Ergebnissen kam Thompson[1]) für Chloroform plus Morphium. Die Senkung nach Chloralhydrat hält $1\frac{1}{2}$ Stunden an und geht dann, während die Narkose noch lange andauert, auf normale Werte zurück, bei Äther und Morphium erst nach dem Aufhören der Narkose.

1) Thompson, Journ. of physiol. 25. S. 491. 1899.

Kurve 13.



Fox 1.
M — 0,06 *g* Morph. hydrochlor. subkutan.

Dackel.
Ae — Aethernarkose.
▬ Narkosedauer.

Chl-2 *g* Chloralhydrat in 5 ccm Wasser per Sonde.
▬ Narkosedauer.

Schwarzer Spitz
Ae — Aethernarkose
▬ Narkosedauer.

Abszissenteile = 100 Min. — Ordinatenteile = 1 ccm Harn.

Aus den mitgeteilten Versuchen ergibt sich die Notwendigkeit, bei Diureseversuchen ohne Narkose zu arbeiten und nüchterne Hunde zu verwenden und nicht in der Verdauung befindliche oder hungernde.

Die Atropin- und Pilokarpinwirkung sowie der auffällige Unterschied in der diuretischen Wirkung des per os und des subkutan zugeführten Wassers sollen den Gegenstand weiterer Untersuchungen bilden.

XXVII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.

Einige Studien über Diurese.

Von

Douglas Cow, M. D.

(Mit 14 Kurven).

Die Experimente, welche die Grundlage dieses Artikels bilden, zerfallen in drei Teile. Der erste Teil besteht aus einer Reihe von Experimenten, die ich mit 4 Arzneistoffen: Petroselinum [1]), Ononis [2]), Juniperus [3]) und Equisetum [4]), welche alle empirisch als Diuretica gebraucht werden, in dem Bestreben vornahm, ihre relativen diuretischen Eigenschaften festzustellen. Der zweite Abschnitt behandelt die Rolle, die der gastro-intestinale Tract in der Hervorrufung der Diurese spielt; während ich mich im dritten Teile bemühte, einiges Licht auf die etwas widerspruchsvollen Wirkungen des Atropins und Pilokarpins auf die Urinabsonderung zu werfen, wie sie anderwärts verzeichnet wurden.

In allen drei Teilen wurden die Experimente an Hunden von ca. 7,5—8 kg Körpergewicht ausgeführt.

I. Teil.

Petroselinum, Ononis, Juniperus und Equisetum.

3 Hunde wurden mit permanenten Blasenkanülen versehen, an denen Hähne angebracht waren, wie in der vorangehenden Untersuchung von Dr. Ginsberg. Acht Tage nach der Operation waren die Tiere fertig zum Experimentieren, was in der Weise geschah, daß verschiedene Dosen der diversen Arzneistoffe verabreicht wurden, sowohl per os als auch subkutan und intravenös. Die Tiere waren zur Zeit der Versuche an lange Ketten gelegt, so daß sie freien Spielraum hatten, sich zu bewegen. Während der Dauer der Experimente wurden die Tiere zu bestimmter Zeit (8 Uhr abends) gefüttert; jede Mahlzeit

---

1) Extr. Petroselini aquos. fluid. — von P. Röder, Wien.

2) Extr. Ononidis aquos fluid. — von P. Röder, Wien.

3) Extr. Bacc Juniperi aquos. fluid. — von P. Röder, Wien.

4) Dialysé Golaz Herb. Equiseti Arvensis.

bestand aus 500 g feuchten, ungekochten Kaldaunen; sonst keine andere Nahrung und kein Wasser.

Die Vorteile dieser Methode sind: daß keine strenge Gefangenschaft erforderlich ist, die Ergebnisse nicht durch Anästhetica gestört werden, noch irgendwelche Shocks durch operative Maßnahmen die Resultate beeinträchtigen. Die Tiere können per urethram urinieren, wenn die Blase voll ist.

Die Einzelheiten all dieser Versuche sind folgende: zuerst wurde der Urin abgezogen und 2 ccm steriles Wasser durch die Kanüle in die Blase eingespritzt; dieses wurde sofort abgezogen und gemessen und somit sicher gestellt, daß keine Flüssigkeit in der Blase zurückgeblieben war, und daß auch keine Verstopfung in der Kanüle stattfand. Alle 10 Minuten wurde der Urin durch die Kanüle abgezogen und in einem austarierten Glase gewogen. Vor Verabreichung irgendwelchen Medikamentes wurden zwei oder drei normale Gewichtsbestimmungen gemacht. In der Praxis zeigte es sich, daß die Hunde sich sehr bald an die regelmäßigen Entleerungen der Blase gewöhnten und selten oder niemals spontan während der Versuchszeit urinierten.

Im ganzen — die Kontrollexperimente mit Wasser mit inbegriffen — wurden 75 Versuche ausgeführt, deren Resultate nachstehend angegeben sind. —

Der durchschnittliche Abfluß von Urin in 10 Minuten unter normalen Bedingungen war 1,24 ccm. Bei konstanter täglicher Diät von 500 g Kaldaunen blieb die Menge sehr konstant, wie Fursenko (6) angegeben hat. Es empfiehlt sich, die Resultate in Form einer Tabelle zu verzeichnen. Die Zahlen beziehen sich auf die größte durchschnittliche Ausscheidung innerhalb 10 Minuten nach Verabreichung eines jeden Mittels.

	5 ccm per os	10 ccm per os	20 ccm per os	5 ccm subkutan	5 ccm intravenös
Petroselin	Keine Zunahme	60 % Zunahme	200 % Zunahme	Keine Zunahme	40 % Zunahme
Juniper	95 % Zunahme	150 % Zunahme	700 % Zunahme	Keine Zunahme	Keine Zunahme
Ononis	Keine Zunahme	180 % Zunahme	615 % Zunahme	Keine Zunahme	Keine Zunahme
Equisetum	60 % Zunahme	60 % Zunahme	100 % Zunahme	Zunahme	Zunahme
Wasser	Keine Zunahme	50 % Zunahme	85 % Zunahme	Keine Zunahme	Keine Zunahme

Die Höchstzunahme fand in allen Fällen 35—40 Minuten nach Verabreichung des Mittels statt, außer in dem Falle von intravenöser Injektion, wobei sie nach 10 Minuten erfolgte. Mit Ausnahme der Fälle der größten Juniper- und Ononisdosen, hielt sich der Urinabfluß nicht länger als 1 Stunde über der Norm und in den meisten Fällen kürzere Zeit.

Breitenstein (2) verzeichnet seine klinischen Erfahrungen über Juniperus, Ononis und Equisetum als Diuretica und zeigt, daß ihre diuretische Wirkung der Reihenfolge der Aufzählung entspricht, welche Angaben mit den obenstehenden übereinstimmen. Die Figuren 1, 2, 3 und 4 zeigen genau übereinander liegende Kurven, sie sind aus den Zahlen der beschriebenen Experimente gewonnen.

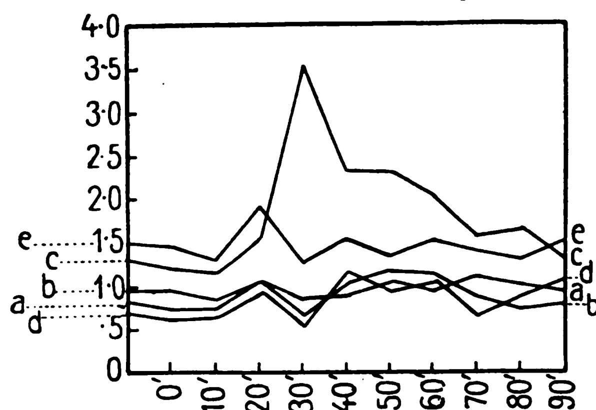


Fig 1.

Petroselin:

Ordinate — Urinabfluß in ccm.
Abzisse — Zeit in Minuten.
bei 0' — die verschied. Dosen der Arzn. verabr.

a. 5 ccm per os.
b. 10 „ „ „
c. 20 „ „ „
d. 5 „ subkutan
e. 5 „ intraven.

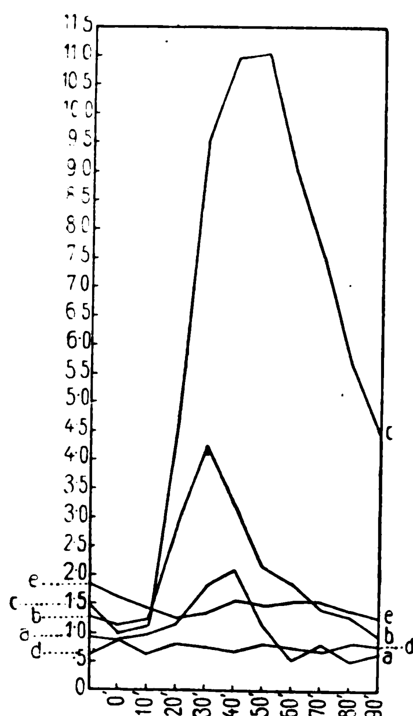


Fig. 2.

Juniper:

Ordinate — Urinabfluß in ccm
Abszisse — Zeit in Minuten.
bei 0' Verabreichung der verschiedenen Arzneidosen.

a. 5 ccm per os.
b. 10 „ „ „
c. 20 „ „ „
d. 5 „ subkutan
e. 5 „ intraven.

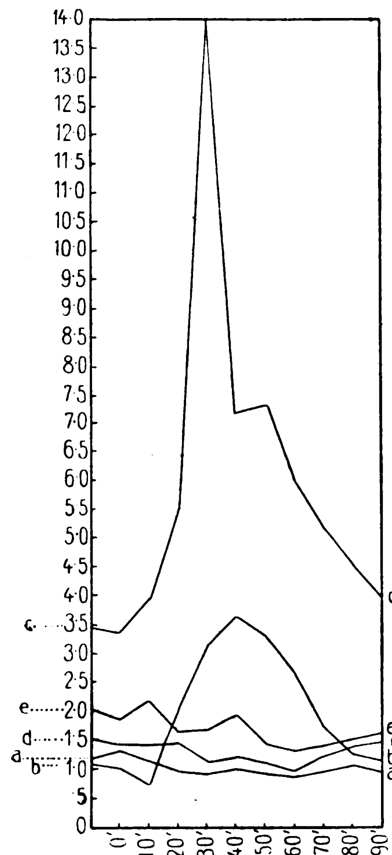


Fig. 3.

Ononis:

Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Minuten.
bei 0' Verabreichung der verschiedenen Arzneidosen.

a. 5 ccm per os
b. 10 „ „ „
c. 20 „ „ „
d. 5 „ subkutan
e. 5 „ intravenös

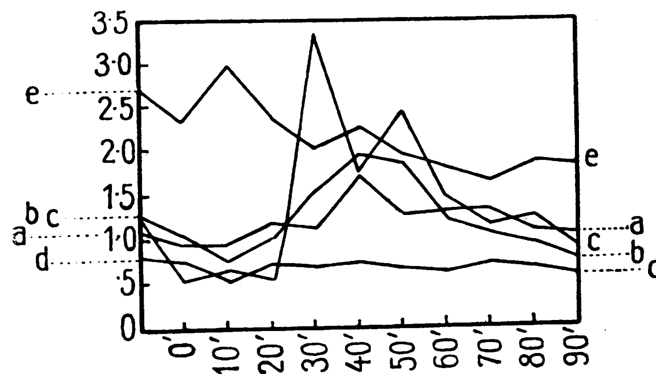


Fig. 4.

Equisetum:

Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Minuten.
bei 0' Verabreichung der verschiedenen Arzneidosen.

a. 5 ccm per os
b. 10 „ „ „
c. 20 „ „ „
d. 5 „ subkutan
e. 5 „ intraven.

In einigen Fällen wurde nach Verabreichung von Juniperus und Equisetum beobachtet, daß der Urin ein wenig blutig war und Albumen enthielt. Ebenso wurde der Urin in einem Falle nach intravenöser Injektion von Juniperus plötzlich stark blutgefärbt und enthielt eine Wolke von Albumen.

II. Teil.

Beziehung zwischen dem Magen-Darm-Tract und der Erzeugung von Diurese.

Ginsberg (7) hat in der vorangehenden Arbeit gezeigt, daß bei Verabreichung verschiedener Wassermengen per os die resultierende Zunahme der Harnabsonderung ungefähr proportional der aufgenommenen Wassermenge ist; ebenso, daß bei subkutaner Injektion von gleichen oder größeren Wassermengen keine Steigerung der Harnabsonderung stattfindet. Ich habe diese Versuche wiederholt, und meine Ergebnisse bestätigen diejenigen Ginsbergs nach allen Richtungen, ausgenommen in zwei Fällen, wo nach subkutaner Injektion von 50 ccm Wasser eine deutliche Zunahme im Urinabfluß bewirkt wurde. Während aber das Maximum des Anstiegs normalerweise ungefähr 45—50 Minuten nach Verabreichung des Wassers per os erfolgt, wurde es in diesen Fällen um 95 resp. 105 Minuten nach der Wasserinjektion verzögert. In diesen beiden Fällen jedoch war den Tieren 5 Stunden vorher 100 ccm Wasser per os verabreicht worden, wovon die ganze Menge nicht sofort ausgeschieden wurde. Also kann mit Recht angenommen werden, daß in diesen Fällen das Gewebe mit Wasser vollgesogen war, und daß die Absorption der hinzugefügten 50 ccm vom subkutanen Gewebe genügte, um eine Steigerung der Harnabsonderung hervorzurufen. In keinem anderen Falle erzeugte die subkutane oder intravenöse Injektion von Wasser eine nennenswerte Steigerung der Harnabsonderung. Figur 5, aus zwei übereinander liegenden Kurven bestehend, die aus den Zahlen der betreffenden Experimente hergestellt sind, illustriert diese Differenzen.

Nach dem Resultat dieser Experimente bin ich überzeugt, daß die Harnabsonderung in einer bestimmten Zeit nicht nur von der unmittelbar vorher aufgenommenen Flüssigkeitsmenge abhängt, sondern auch von dem jeweiligen Flüssigkeitsgehalt der Gewebe; und selbst bei der regelmäßigen täglichen Diät von 500 g Kaldaunen wechselt dieser Flüssigkeitsgehalt von Zeit zu Zeit etwas. So waren in einem Falle 50 ccm Wasser per os gefolgt von einer Urinabsonderung von 45,52 ccm innerhalb der nächsten 90 Minuten, während zu einer andern Zeit das gleiche Tier nach der gleichen Wassermenge per os nur 29,27 ccm Urin in derselben Zeit ausschied, trotzdem die Bedingungen, soweit man sehen konnte, in jeder Hinsicht die gleichen waren.

Somit war nötig festzustellen, welches die kleinste Quantität Wasser war, von der man erwarten durfte, daß sie eine bestimmte und abschätzbare Steigerung in der Harnabsonderung ergebe. Ich

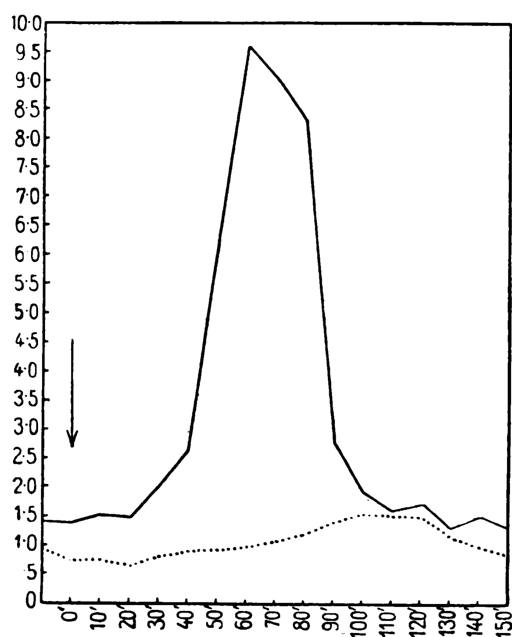


Fig. 5.

Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Minuten.
bei 0' = Wasser verabreicht.
—— = 50 ccm Wasser per os.
...... = 50 ccm Wasser subkutan.

kam nach wiederholten Versuchen zu dem Schluß, daß 50 ccm Wasser das Optimum der Quantität ist, mit der man arbeiten solle, so daß die Reihe von Versuchen, die dieser Arbeit zugrunde liegen, mit diesem Quantum Wasser unternommen wurden.

Ich verwandte hierzu 2 Hunde; jeder war mit einer in die Blase eingeführten Harnkanüle versehen, genau so wie in Abschnitt I. 20 Experimente wurden gemacht.

Es wurde gefunden, daß bei Verabreichung von 50 ccm Wasser per os eine wahrnehmbare Zunahme der ausgeschiedenen Urinmenge erfolgte, und daß die Zunahme 55—60 Minuten nach Verabreichung der Flüssigkeit ihr Maximum erreicht. Wurde die gleiche Wassermenge subkutan injiziert — mit Ausnahme in den beiden oben erwähnten Fällen — so zeigte sich keine deutliche Steigerung in der ausgeschiedenen Urinmenge (vide Fig. 5).

Dann wurde 1 Hund getötet und sofort der Magen und ein Teil des Duodenums herausgeschnitten, gewaschen und in kleine Stückchen zerschnitten. Diese wurden in einer Schale mit feinem Waschsand zerrieben in 200 ccm Wasser, das mit verdünnter Salzsäure leicht versetzt war. Der so erhaltene Extrakt wurde durch mehrere Lagen reinen Mulls gegossen und nachher wiederholt durch feines Filtrierpapier filtriert. Der Extrakt wurde später mit nat. bicarb. neutralisiert. Vor der Benutzung wurde dieser Extrakt mit der gleichen Menge Wasser verdünnt.

Es ergab sich, daß, während 50 ccm Wasser per os eine Steigerung der Urinabsonderung für 10 Minuten von 1,4 ccm auf 9,5 ccm in 60 Minuten hervorrief, die subkutane Injektion von 50 ccm Wasser keine solche Wirkung hatte; die Harnabsonderung alle 10 Minuten überstieg niemals 2,4 ccm und selbst diese kleine Zunahme erfolgte erst 90 Minuten nach der Injektion. Wurden aber 50 ccm des verdünnten Extrakts von Magen und Duodenum subkutan injiziert, so erfolgte eine Zunahme der Urinmenge in jeder Hinsicht derjenigen vergleichbar, die durch Verabreichung von 50 ccm Wasser per os bewirkt worden war. So stieg die anfängliche Ausscheidung von 2,3 ccm in 10 Minuten auf 10,2 ccm in 10 Minuten, und das Maximum wurde 70 Minuten nach der Injektion erreicht. Eine Kurve, die dieses Ergebnis illustriert und aus den Zahlen eines derartigen Experiments hergestellt ist, veranschaulicht Fig. 6.

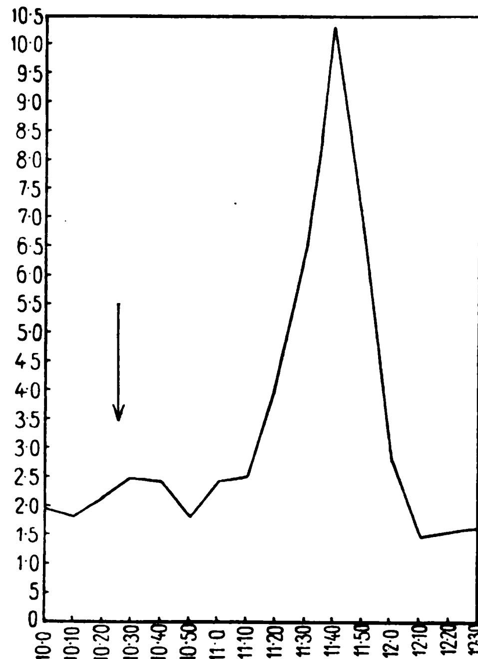


Fig. 6.
Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit (Stunden, Minuten).
bei 10,25 = 50 ccm verdünnter Extrakt von Magen und Duodenum subkutan injiziert.

Ein anderesmal wurden 50 ccm des verdünnten Extrakts von Magen und Duodenum gekocht und nach Filtrierung subkutan injiziert. Hierauf erfolgte k e i n Ansteigen in der Harnabsonderungsmenge. Weiterhin wurden 50 ccm des verdünnten Extrakts im Wasserbade auf 59—60 Grad C. 30 Minuten lang erhitzt und ohne Filtrierung — da es zu keiner Gerinnung kam — subkutan injiziert: auch hierauf kein Anstieg in der Urinausscheidung. Ein gleicher Extrakt wurde aus Magen und Duodenum eines anderen Hundes hergestellt und damit dieselben Experimente ausgeführt. Die Ergebnisse stimmten in jeder Hinsicht mit den oben beschriebenen überein. Fig. 7 besteht aus genau übereinander liegenden Kurven, die aus den Versuchen gewonnen die Resultate dieser Versuchsserie illustrieren.

Um die Möglichkeit auszuschließen, daß diese Ergebnisse dem verschiedenen Salzgehalt des Wassers und des Extrakts zuzuschreiben wären, habe ich eine abgemessene Menge Extrakt in einem aus-

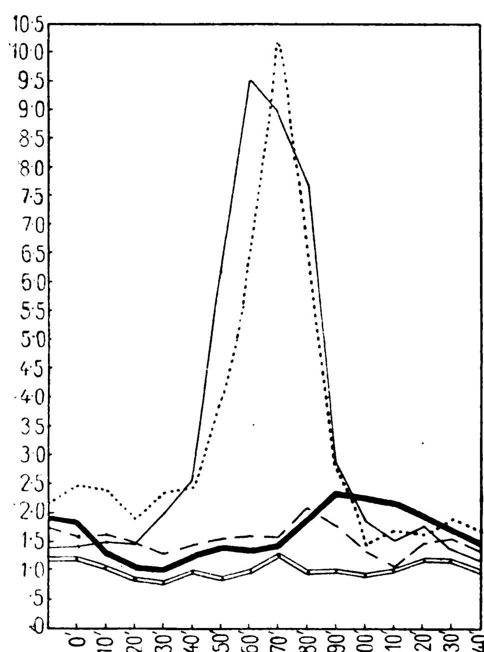


Fig. 7.
Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Minuten.
bei 0' wurden die verschiedenen Dosen gegeben.
━━━━ = 50 ccm Wasser subkutan.
———— = 50 ccm Wasser per os.
.... = 50 ccm Magenextrakt subkutan.
------ = 50 ccm Magenextrakt (erhitzt bei 60° C f. 30 Min.) subkutan.
═══ = 50 ccm Magenextrakt (gekocht) subkutan.

tarierten Schälchen verdampfen lassen und den Rückstand zu Asche verbrannt. Ebenso verfuhr ich mit dem Wasser und der normalen Salzlösung. Es ergab sich:

100 ccm Extrakt enthalten	. . . .	0,14 g Asche
„ „ Wasser „	. . . .	0,00 „ „
„ „ normaler Kochsalzlösung enthalten	.	0,76 „ „

Es ist also ersichtlich, daß der geringe Salzgehalt des Extrakts für die Diurese von keiner Bedeutung sein kann.

Zur weiteren Feststellung wurden 50 ccm normaler Salzlösung per os verabreicht, und auch wieder dieselbe Quantität subkutan injiziert. Es fand sich, daß die Resultate genau mit den durch Wasserverabreichung erhaltenen übereinstimmen, nämlich daß die Salzlösung, per os verabreicht, eine Steigerung der Harnabsonderung hervorruft, genau derjenigen nach Wasser per os vergleichbar, während die hypodermatischen Injektionen keine Zunahme bewirkten. Fig. 8.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß Wasser per os verabreicht von gesteigerter Diurese gefolgt ist, während die gleiche Menge subkutan injiziert nicht harnabsondernd wirkt (oder jedenfalls nur in unbedeutendem Maße). Auch ergibt sich, daß, wenn eine fermentähnliche, im Magen-Darm-Trakt enthaltene Substanz dem Wasser beigefügt wird, nach subkutaner Injektion eine diuretische Wirkung hervorgerufen wird. Was diese Substanz auch sein mag, so ist es

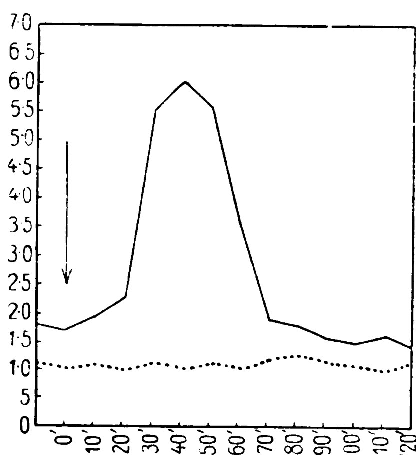


Fig. 8.
Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Minuten.
bei 0′ wurden die verschiedenen Dosen verabreicht.
——— 50 ccm normaler Salzlösung per os.
.... 50 ccm normaler Salzlösung subkutan.

klar, daß sie durch Kochen und auch durch Erwärmen auf 60 Grad C durch 30 Minuten wirkungslos wird. Überdies ist es nicht Salzwirkung, welche diese Zunahme in der Harnabsonderung hervorruft.

Ott und Scott (14) untersuchten die Wirkungen verschiedener Drüsenextrakte auf die Nieren und fanden, daß Parathyroidenextrakt die stärkste diuretische Wirkung hatte, und daß Extrakte auch anderer Drüsen, einschließlich des Pancreas, eine sichtliche Steigerung der ausgeschiedenen Harnmenge ergaben. Natürlich ist es möglich, daß die Substanz, sei sie Ferment oder nicht, die vom Wasser während des Absorptionsprozesses aus dem Magen-Darm-Tract aufgenommen wird, nicht von selbst direkt erhöhte Diurese bewirkt, sondern daß ihr Vorhandensein im Gewebe nach Absorption Sekretion aus irgend einer anderen Drüse erregt, vielleicht aus einer von jenen, die Ott und Scott als diuretisch wirkend erkannten. Selbstverständlich erfordert dies weitere Untersuchung. Diese Resultate unterstützen jedenfalls die von H. Meyer (13) auf Grund der Fleckséderschen Untersuchungen aufgestellte Theorie über die diuretische Wirkung des Calomel und gewisser anderer Purgiermittel.

An dieser Stelle ist es interessant, die Resultate durchzusehen, die Staehelin (18) erhielt. Er studierte die diuretischen Wirkungen verschiedener Diäten klinisch und experimentell an sich selbst und fand, daß Fleisch, Fisch und Eier gesteigerte Harnabsonderung hervorrufen, ebenso, daß Fleisch- und Fischextrakte dieselbe Wirkung haben; betont aber, daß bei diesen Extrakten die resultierende Diurese bedeutend verzögert wird. Er beweist auch in Übereinstimmung mit Ginsberg (7), daß der Höhepunkt der durch Fleischnahrung erzeugten Diurese nicht vor 4—5 Stunden nach der Nahrungsaufnahme stattfindet, sodaß, wenn die durch Fleischextrakt bewirkte Harnabsonde-

rung noch später eintritt, es nicht dieselben Wirkungen sein können die ich erhielt, denn diese traten viel früher ein. Somit haben wir einen indirekten Beweis, daß die durch Extrakt von Magen und Duodenum bewirkte Diurese nicht durch Extraktionsstoffe des Muskelgewebes, die darin enthalten sein dürften, hervorgerufen wird, sondern durch irgend eine andere Substanz.

III. Teil.

Die Wirkung von Atropin und Pilokarpin auf die Diurese.

Der Stand unserer Kenntnis über die Pilokarpin- und Atropinwirkungen auf die Harnausscheidung ist keineswegs zufriedenstellend. Verschiedene und geradezu widersprechende Resultate sind von den verschiedenen Beobachtern verzeichnet worden.

René (15), der mit dem Nierenonkometer arbeitete, fand, daß das Volumen der Niere nach Pilokarpin zunimmt, zugleich mit einer Steigerung des Urinabflusses. Lazzaro und Petini (10) sahen, daß Pilokarpin bei Hunden eine Abnahme der Urinausscheidung bewirkt. Schmiedeberg (16) bemerkt, daß Pilokarpin keinen direkten Einfluß auf die Harnsekretion hat, und Cushny (4) stellt fest, daß die Urinabsonderung durch Pilokarpin nicht beeinflußt wird, abgesehen von dem Flüssigkeitsverlust durch die Erregung anderer Drüsen. Thompson (20) und Walti (22) kommen zu dem Schluß, daß die Diurese durch Atropin herabgesetzt oder unterbrochen werde, obwohl der Blutdruck zur selben Zeit etwas erhöht ist. Mac Callum (11) findet, daß bei reichlicher Diurese kleinste Quantitäten von Pilokarpin eine sichtliche Abnahme der Harnausscheidung bewirken und daß die nachfolgende Atropininjektion diesen Pilokarpineffekt neutralisiert. Er konstatiert auch, daß Atropin manchmal keinen Einfluß auf die Urinabsonderung ausübt, daß es ab und zu die Ausscheidung herabsetzt, und daß nach derartiger Herabsetzung die nachfolgende Pilokarpininjektion die Atropinwirkung aufhebt. Derselbe Autor weist darauf hin, daß Atropin auf die tubuli contorti wirken mag, die in ihrer Struktur den Drüsen ähnlich sind, auf welche Atropin eine ausgesprochene Wirkung hat. Um die Pilokarpinwirkung zu erklären, nimmt er an, daß das Vorhandensein von glatten Muskelfasern in der Nierensubstanz jener Faktor sein mag, durch welchen dieses Mittel wirkt, oder daß die Wirkung auf die glatten Muskeln in den Wandungen der kleinen Arterien stattfindet. Arthaud und Butte (1) haben durch Reizung des Vagus mittels elektrischen Stroms verzögerte Urinsekretion erreicht, und Walravens (21) meint, daß die durch Vagusreizung bedingte Abweichung in der ausgeschiedenen Urinmenge nur eine Folge ist der Veränderung in der Herztätigkeit und im Blutdruck.

Zu meinen Versuchen wurden 6 Hunde verwendet. Vorerst wurden einige Experimente an Hunden gemacht, die mit Hahnkanülen versehen waren, genau wie im I. und II. Teil. Es ergab sich, daß, im Gegensatz zur typischen Steigerung in der Diurese nach 50 oder 100 ccm verabreichten Wassers per os, mit ihrem Maximum ca.

50 Minuten nach der Wasseraufnahme, dieses Maximum nach gleichzeitiger Injektion von 2 mg Atropin erst in 110 Minuten erreicht wurde, daß aber die gesamte Ausscheidungsmenge nicht herabgesetzt wurde. Wurden 2 mg Pilokarpin auf demselben Wege verabreicht, so entstand keine Verzögerung in der Steigerung der Diurese, aber es wurde weniger Urin ausgeschieden als bei der gleichen Quantität Wasser ohne Pilokarpin. (Fig. 9, 10.)

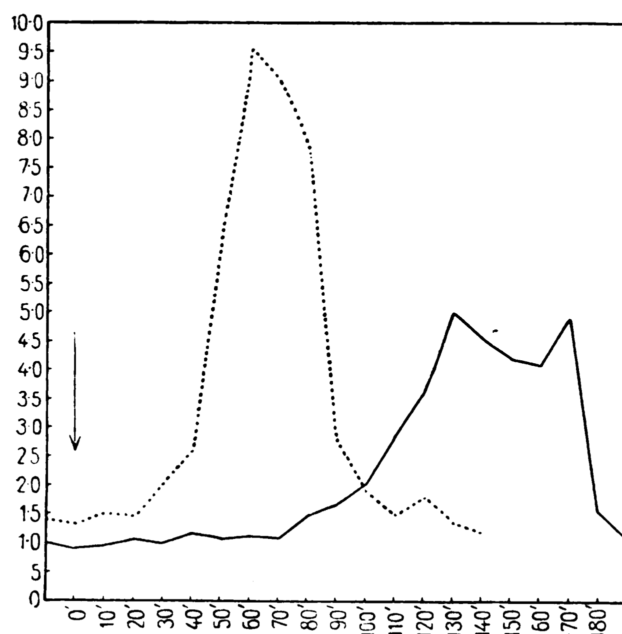


Fig. 9.
Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Min.
bei 0' Verabreichung der verschiedenen Dosen.
..... = 50 ccm Wasser per os.
—— = 50 ccm Wasser per os + 2 mg Atropin subkutan.

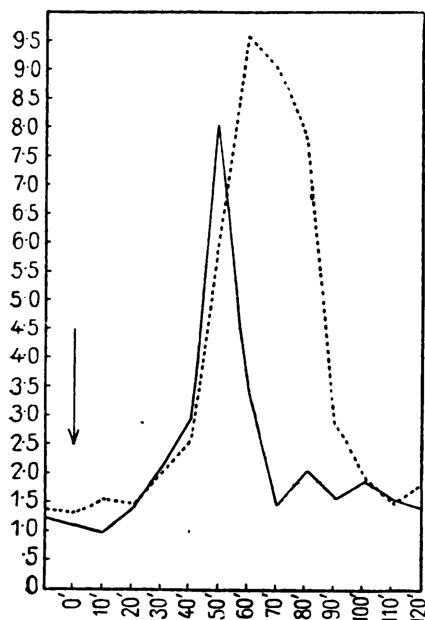


Fig. 10.
Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Minuten.
bei 0' Verabreichung der verschiedenen Dosen.
.... = 50 ccm Wasser per os.
—— = 50 ccm Wasser per os + 2 mg Pilokarpin subkutan.

Weiter wurden folgende Versuche angestellt: bei 4 mit Urethan anästhesierten Hunden wurde die Bauchhöhle eröffnet. Die Blase wurde hervorgezogen, der linke Ureter isoliert und dicht an seinem Eintritt in die Blase unterbunden. Dieser Ureter wurde dann über der Ligatur eröffnet und eine biegsame Metallkanüle eingeführt, deren Ende in den Hilus der Niere innerhalb des Beckens hinaufgeschoben wurde. Mit doppelter Ligatur wurde die Kanüle dann in dieser Lage befestigt. Hierauf wurde ein Einstich in die Blase gemacht und eine Kanüle mittels Tabaksbeutelnaht daselbst fixiert. Auf diese Weise konnte der von der linken Niere ausgeschiedene Harn durch die uretrale Kanüle abfließen und derjenige aus der rechten Niere auf dem normalen Wege durch Ureter und Blase, von wo er durch die Blasenkanüle abgeleitet werden konnte.

Es war zu erwarten, daß auf diese Weise die Verabreichung von Pilokarpin und Atropin irgendwelchen Unterschied im Abfluß aus den Nieren zeigen würde hinsichtlich einer möglichen Wirkung auf die glatte Muskulatur des Ureters, da auf der einen Seite der Ureter sich unbehindert kontrahieren und ausdehnen und dadurch den Urinabfluß beeinflussen konnte, während auf der andern Seite jeglicher Einfluß des Ureters ausgeschlossen war durch die inkompressible Metallkanüle, die die Stelle des Ureters einnahm. Bei einem derart ausgeführten Versuch wurde nach Verabreichung von Pilokarpin eine geringe Differenz bemerkt; aber, obgleich alle Vorsichtsmaßregeln getroffen waren, um Shock durch die Operation zu bekämpfen, war die Menge des Urinabflusses in allen Fällen so klein, daß sich jegliche Differenzen als zu minimal und darum unzuverlässig erwiesen. Nach Verabreichung von 2 mg Pilokarpin trat in einem der Versuche der Urinabfluß der rechten Niere (durch Ureter und Blase) in regelmäßigen Intervallen auf: 3—4 Tropfen in rascher Aufeinanderfolge, darauf eine Pause, während der man beobachten konnte, wie der Harn 2 oder 3 cm in der Glaskanüle aufwärts gesogen wurde. Diese Erscheinung dauerte 30 Minuten oder mehr. Gleichzeitig tropfte der Urin aus der linken Niere ununterbrochen ab. Bei 2 von diesen Experimenten wurde der Versuch gemacht, die Harnabsonderung zu steigern, indem Wasser in den Magen und Darm des Tieres eingespritzt wurde; aber obwohl das eine Mal sogar 500 ccm injiziert worden waren, blieb die Urinmenge unverändert.

Zwei andere Hunde wurden auf ganz gleiche Art operiert, nur mit dem Unterschied, daß genaue aseptische Vorkehrungen getroffen und die Operationen unter Morphium und Äther ausgeführt wurden. Zwei Tage später, nachdem die Wirkung des Morphiums vergangen,

waren die Tiere in zufriedenstellender Weise versuchsfertig. Bei jedem der beiden Hunde floß der Urin aus einer Niere direkt durch eine Metallröhre ab, so daß der Abfluß nicht durch irgendwelche Veränderungen im Kaliber des Ureters beeinflußt werden konnte; der Urin aus der andern Niere passierte Ureter und Blase und floß durch eine Blasenkanüle ab. Diese Tiere hatten sich vom Operationsshock erholt, und die Urinsekretion war unbeeinträchtigt von irgendwelchem Anästhetikum. An diesen 2 Tieren machte ich 11 Versuche, während welchen sie in Schlingen aufgehängt waren, damit sie nicht umherlaufen konnten; dadurch wurde erreicht, daß jeder Tropfen Urin aus den beiden Kanülen in die dazu bestimmten Rezeptoren fiel.

Zu Beginn jeden Experimentes wurden 100 ccm Wasser per os verabreicht, um die ausgeschiedene Urinmenge zu steigern, damit jegliche Differenz, die zwischen dem Abfluß aus beiden Nieren auftreten könnte, so deutlich und bestimmbar als möglich wäre.

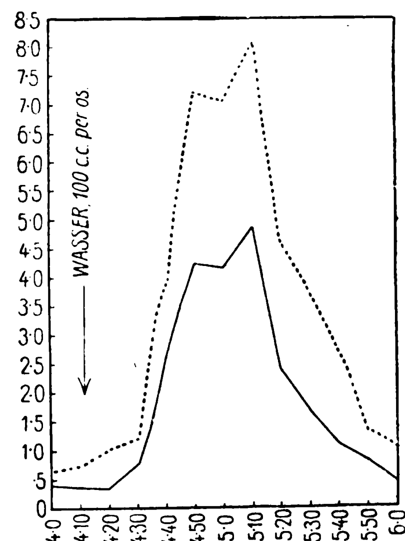


Fig. 11.

Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Std. und Min.
bei 4,12 = 100 ccm Wasser per os.
——— = Abfluß aus der linken Niere (Kanüle im Becken).
.... = Abfluß aus der rechten Niere (durch Ureter).

Es stellte sich heraus, daß, nach alleiniger Verabreichung von Wasser, der Abfluß von beiden Nieren ganz parallele Kurven zeigte, obgleich die von der linken Niere abgesonderte Menge in keinem Falle ganz so groß war wie diejenige aus der rechten Niere. Allard (23) hat gezeigt, daß die Urinsekretion beider Nieren einen parallelen Verlauf nimmt obwohl normalerweise eine Abweichung von 30 bis 40 Proz. in der aus jeder Niere entleerten Menge bestehen mag, wenn viel Urin ausgeschieden wird. Möglicherweise hat auch der notwendig größere Eingriff, dem die linke Niere bei diesen Tieren unterworfen war, einen gewissen Grad von Quetschung verursacht, die sie um etwas weniger wirksam gemacht haben mag, als es bei der andern Niere der Fall war.

Bei den Experimenten mit Atropin und Pilokarpin wurden diese Mittel subkutan injiziert, sobald das aufgenommene Wasser eine deutliche Steigerung der Diurese bewirkt hatte (ca 45—50 Min. nach Ver-

abreichung des Wassers). Der Urin aus beiden Nieren wurde getrennt aufgefangen und gewogen, manchmal alle 5, manchmal alle 10 Min.

Es ergab sich, daß Atropin in jedem Falle die gesteigerte Diurese aus der rechten Niere (aus welcher der Urin durch Harngang und Blase floß) verzögerte, während der Abfluß aus der linken Niere (Kanüle im Becken) ganz normal erfolgte, ebenso als wenn kein Atropin

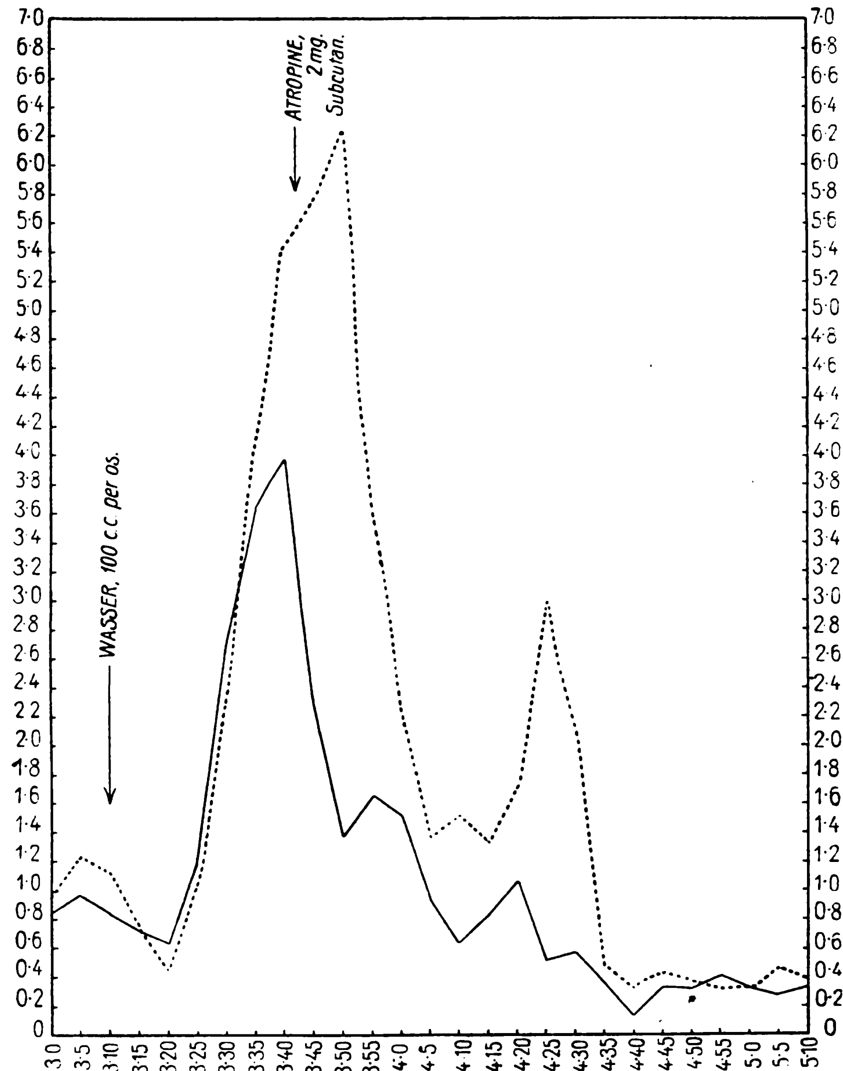


Fig. 12.

Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit inStunden und Minuten.
bei 3,10 = 100 ccm Wasser per os.
bei 3,42 = 2 mg Atropin subkutan.
——— — Abfluß aus der linken Niere (Kanüle im Becken).
.... – Abfluß aus der rechten Niere (durch Ureter).

angewandt worden wäre. Die maximale Steigerung in der Diurese trat im Falle der rechten Niere 10 Minuten später als in dem der linken Niere ein und die Rückkehr zur Norm war noch weiter hinausgeschoben. In jedem Falle fand 30—40 Minuten nach der maximalen Zunahme und 45—55 Minuten nach Anwendung des Atropins ein mehr oder minder markiertes sekundäres Ansteigen im Abfluß aus der rechten Niere allein statt. Diese Ergebnisse sind graphisch in Fig. 12 veranschaulicht. Die Kurve ist nach den Zahlen von einem der obigen Experimente gezeichnet.

Bei Anwendung von Pilokarpin zeigte es sich, daß die Harnabsonderung von beiden Nieren verändert war. Unmittelbar nach der Pilokarpininjektion erfolgte eine plötzliche Abnahme in der Urinmenge aus beiden Nieren, die im Falle der linken Niere (Kanüle im Becken) von einem allmählichen mehr oder minder starken Ansteigen gefolgt war. Andrerseits erlitt der Abfluß von der rechten Niere einige weitere fast rhythmische Alterationen der Zu- und Abnahme, von denen eine der folgenden Steigerungen immer den Höhepunkt des ursprünglichen Anstiegs überschritt, der durch das Pilokarpin unterbrochen worden war. Auch war die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Urins nach Pilokarpin geringer als die nach Wasser. Fig. 13, nach den Zahlen eines ausgeführten Experimentes zusammengestellt, illustriert diese Resultate.

Fig. 14 zeigt die relativen Wirkungen von Wasser allein und von Wasser und Atropin; die Kurven sind übereinanderliegend und genau nach den aus Experimenten gewonnenen Zahlen im gleichen Maßstabe gezeichnet.

Diese Resultate zeigen, daß Atropin einen deutlichen Effekt auf den Abfluß durch den normalen Ureter auf der einen Seite ausübt, während es auf den Urinabfluß durch die Harnkanüle auf der andern Seite ohne nennenswerte Wirkung bleibt. Um diese Erscheinungen zu erklären, möchte ich bemerken, daß ein normaler Grad von Tonus in den Harngängen dem Urinabfluß einen gewissen Widerstand entgegensetzt; daß dieser Tonus, wie zu erwarten ist, durch das Atropin abgeschwächt wird. Folglich findet ein reichlicherer und längerer Urinabfluß statt. Weiterhin kann der zweite Anstieg, der in keinem Falle dem ersten an Größe vergleichbar ist, erklärt werden durch das Schwinden des Atropineffekts und einer daraus folgenden Wiederkehr des Tonus auf den Ureter, der den darin befindlichen Urin heraustreibt.

Die Pilokarpinwirkung glaube ich in folgender Weise erklären zu können: die primäre Herabsetzung der Ausscheidung beider Nieren

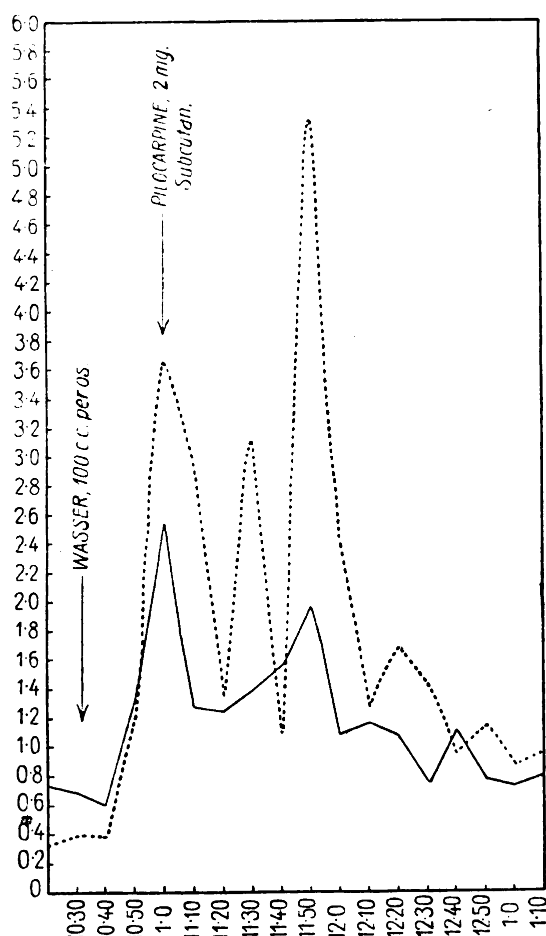


Fig. 13.

Ordinate = Urinabfluß in ccm.
Abszisse = Zeit in Stunden und Minuten.
bei 10,32 = 100 ccm Wasser per os.
bei 11,0 = 2 mg Pilokarpin subkutan.
—— = Abfluß aus der linken Niere (Kanüle im Becken).
..... = Abfluß aus der rechten Niere (durch Ureter).

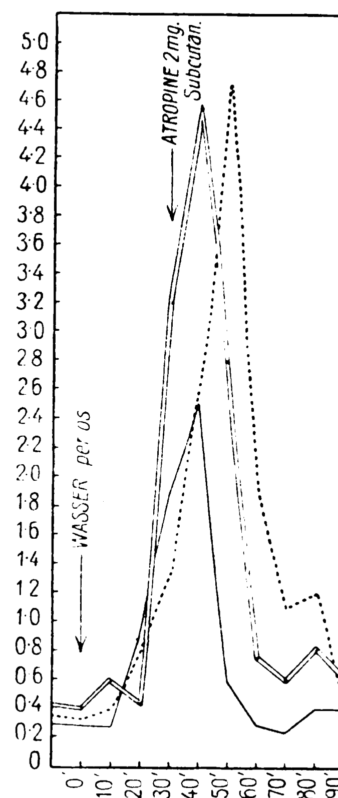


Fig. 14.

Ordinate = Urinabfluß in ccm
Abszisse = Zeit in Minuten.
bei 0′ 50 ccm Wasser per os.
=·= = Abfluß aus beid. Nieren (nur Wasser).
—— = Abfluß aus der linken (Kanüle im Becken).
— Wasser bis 0′, Atropin bei 30′.
...... = Abfluß aus der rechten Niere (durch Ureter) — Wasser bei 0′, Atropin bei 30′.

nach der Pilokarpininjektion entsteht vikariierend mit dem Einsetzen der Speichel- und Tränenabsonderung und vermutlich mit der Sekretion aus andern Drüsen; weiter ist der Herzschlag zur selben Zeit durch periphere Vagusreizung verlangsamt und der Blutdruck sinkt (Dixon [5]). Die nächste Erscheinung ist eine plötzliche Steigerung in der Harn-

absonderung aus der rechten Niere, während gleichzeitig der Abfluß von der linken Niere gering bleibt. Die Ursache hierzu muß logischerweise in einem Einfluß gesucht werden, der den Harnapparat auf der rechten Seite betrifft und nicht auf der linken oder vice versa. Wenn wir uns, was nicht unwahrscheinlich ist, vorstellen, daß gleichzeitig mit dem Beginn der Salivation der Harngang in starke Kontraktion durch die Pilokarpinwirkung versetzt wird, so wird dem Urinabfluß auf der rechten Seite ein großer Widerstand geboten; nach einer Zeit ist der Druck der Urinsekretion auf dieser Seite ausreichend, um diesen Widerstand zu überwinden und es erfolgt ein plötzliches Ausströmen des Urins, welches sich in den späteren Steigerungen im Abfluß der rechten Niere ausdrückt. Die Depressionen zwischen den Anstiegen stellen die Perioden dar, während welcher der Widerstand, den die Kontraktion des Harngangs leistete, den Druck der Urinabsonderung überwindet. Die allmählichere sekundäre Steigerung im Abfluß aus der linken Niere findet gleichzeitig mit dem Aufhören der Tränen- Speichel- usw. Absonderung statt; mit andern Worten: die Pilokarpinwirkung ist vorüber, der Blutdruck steigt wieder; von andern Drüsen wird weniger Flüssigkeit abgegeben, und der Zustand kehrt zur Norm zurück.

Lewin und Goldschmidt (9) haben bewiesen, daß Reabsorption von den Harngängen aus stattfinden kann. Dies mag zur Erklärung der Tatsache dienen, daß nach Pilokarpin eher weniger Urin ausgeschieden wird als normalerweise, denn während der Zeit, wo die Harngänge krampfhaft kontrahiert sind, und der Urin zurückgehalten wird, dürfte eine Wiederaufsaugung zustande kommen. Es ist andererseits bekannt (vgl. u. a. Styrer (19), daß Kompression der Harnwege eine Zunahme in der ausgeschiedenen Harnmenge verursachen kann; und diese Tatsache mag die auffallend größere Urinmenge aus der rechten Niere in meinen Versuchen mit Pilokarpin im Gegensatz zu der aus der linken erklären. Ebenso dürfte dadurch begründet sein, warum in jedem Falle eine der sekundären Steigerungen beim Urinabfluß aus der rechten Niere — die auftritt, nachdem das Pilokarpin begonnen hat, den Harnleiter zu verengen — den primären Anstieg an Größe übertrifft.

Metzner (12) hat gezeigt, daß die normale Peristaltik des Harnleiters durch verschiedene Mittel beeinflußt werden, und daß auch eine Antiperistaltik stattfinden kann, welche Folgerung mit meinen Beobachtungen gut übereinstimmt.

Schlußfolgerungen.

1. Wässerige Extrakte von Juniperus und von Ononis sind als Diuretika bei weitem stärker als Equisetum und Petroselinum; sie sind, subkutan oder intravenös angewandt, nahezu ohne diuretische Wirkung, verglichen mit ihrer Wirkung per os.

2. Wasser per os gegeben und vom Magendarmtrakt resorbiert, ist unvergleichlich wirksamer in der Hervorrufung der Diurese als die gleiche Wassermenge subkutan oder intravenös injiziert.

3. Die Urinmenge, welche nach Aufnahme irgend einer Quantität Wasser ausgeschieden wird, hängt nicht nur von der aufgenommenen Wassermenge ab, sondern auch vom bestehenden Flüssigkeitsgehalt der Gewebe.

4. Es gibt eine Substanz, möglicherweise von fermentartiger Natur, die mit Wasser während des Resorptionsprozesses vom Magendarmtrakt aus aufgenommen wird. Diese Substanz hat entweder direkt oder indirekt eine auffallend diuretische Wirkung.

5. Die hauptsächlichste, wenn nicht einzige Wirkung des Atropins auf die Ausscheidung von Urin ist die auf die glatte Muskulatur der Harnwege.

6. Pilokarpin beeinflußt den Urinabfluß sowohl indirekt durch Flüssigkeitsverlust der anderen Drüsen, als auch durch herabgesetzten Blutdruck; ebenso und wahrscheinlich in höherem Maße durch seine Wirkung auf die glatte Uretermuskulatur.

Literatur.

1. Arthaud und Butte, Arch. de phys. 1890. p. 379.
2. Breitenstein, Basel, Festschrift zum 25jährigen Jubiläum des Prof. R. Massini.
3. Brodie und Dixon, Journ. of Physiol. XXIX. 97. 1903.
4. Cushny, Textbook of Pharmacology. 1903.
5. Dixon, Manual of Pharmacology. 1906. p. 87.
6. Tursenko, Arch. f. Anat. und Physiol. 1910. S. 113.
7. Ginsberg, vorangehende Arbeit.
8. Langley und Anderson, Journ. of Physiol. XX. 372. 1896.
9. Lewin und Goldschmidt, Arch. f. experim. Path. 37, 60. 1896.
10. Lazzaro und Petini, Arch. di Farm. e terap. 7. 1899.
11. Mac Callum, Univ. of California Publications. 1905. 2, 12, 105.
12. Metzner, Handbuch d. Physiologie d. Menschen. II. 1. 1906.

13. Meyer, Meyer und Gottlieb — Experimentelle Pharmacologie. 1910. S. 173, 299.
14. Ott und Scott, Americ. Journ. of Medicine. 1910.
15. René, Arch. de Physiologie. 1894. 351, zitiert nach 17.
16. Schmiedeberg, Grundriß d. Arzneimittellehre. Leipzig. 1909. 6. Aufl.
17. Spiro und Vogt, Ergebnisse d. Physiologie. 1902. 414.
18. Staehelin, Zeitschrift f. Biologie. II.
19. Sturer, referiert von Spiro und Vogt. 9. V.
20. Thompson, Journ. of Physiol. XV. 433. 1894.
21. Walravens, Arch. ital. de biol. 25, 169. 1896.
22. Walti, Arch. f. exper. Pathol. 36, 411.
23. Allard, Mitteilungen aus den Grenzgebieten d. Medizin u. Chirurgie. 1908.

XXVIII.

Aus dem pharmakologischen Institut Wien.

Untersuchungen über partielle Hämolyse.

Von

Hans Handovsky.

(Mit 9 Kurven).

Trotz der zahlreichen Untersuchungen über Hämolyse besteht doch in der prinzipiellen Frage keine Klarheit, ob bei einer partiellen Hämolyse jedes Blutkörperchen einen Teil seines Hämoglobins abgibt, oder ob einige Erythrozyten weniger resistent sind und daher leichter gelöst werden als die anderen. Der Behandlung dieses Problems soll diese Arbeit dienen.

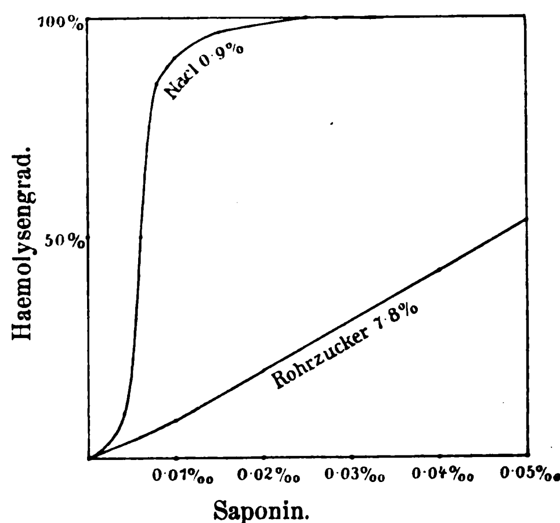
Zu diesem Zwecke wurden Zählungen der restlichen Blutkörperchen nach der partiellen Hämolyse und gleichzeitig Hämoglobinbestimmungen vorgenommen. Würde eine partielle Hämolyse der einzelnen Blutkörperchen möglich sein, dann müßte der Hämolysegrad, nach dem Hämoglobingehalt der überstehenden Flüssigkeit gemessen, größer erscheinen, als der nach der Zählung der etwa zugrunde gegangenen Blutkörperchen bestimmte. Dies ist nun, wie die als Beispiel angeführte Tabelle 1 und viele nachfolgende zeigen, nicht der Fall. Immer findet man vielmehr bei Bestimmung der Hämolyse mittelst beider Methoden den gleichen Hämolysegrad. Daraus darf man wohl schließen, daß die partielle Lyse in dem vollständigen Zugrundegehen einzelner Blutkörperchen besteht, während die anderen ungelöst bleiben. Nun würde es sich darum handeln, zu eruieren, nach welchem Gesetz die Lösung der einzelnen Blutkörperchen vor sich geht, warum die einen früher als die anderen, immer aber bei gleicher Konzentration des Hämolytikums im gleichen Medium die gleiche Zahl gelöst wird. Von der gleichen Fragestellung ausgehend, haben L. v. Liebermann und B. v. Fenyvessy (Z. f. Immun. und exper. Therapie 12, 417; 1912) den zeitlichen Verlauf der Hämolyse von in NaCl suspendierten Blutkörperchen in verschiedenen lösenden Substanzen untersucht und sind zu dem gleichen Schluß einer verschiedenen individuellen Resistenz gelangt, ohne indes näher darauf einzugehen.

Unsere Versuche wurden folgendermaßen durchgeführt: Kaninchenblutkörperchen wurden dreimal mit 0,9 Proz. NaCl (pro analysi Kahlbaum) gewaschen und hernach in soviel 0,9 Proz. NaCl aufgeschwemmt, daß eine in bezug auf das Ausgangsblut 5 proz. Suspension resultierte. Von dieser Aufschwemmung wurden zu jedem Versuch 5 ccm verwendet, und zu diesen 5 ccm des gleichfalls in 0,9 Proz. NaCl gelösten Saponins (purissimum album Merck) hinzugefügt, derart, daß die resultierende Mischung in bezug auf das Blut 2,5 proz. war und in bezug auf das Saponin jene Konzentration besaß, die in der ersten Kolumne der Tabelle als Endkonzentration angeführt ist. Jede Versuchsserie wurde dann 2½ Stunden im Brutschrank bei 37 Grad gelassen, nachdem aus einer Anzahl von Experimenten eruiert worden war, daß die Hämolyse des 2,5 proz. in NaCl suspendierten Kaninchenblutes durch Saponin nach 2 Stunden vollständig beendet war. Hernach wurde jede Serie geschüttelt, in den Eiskasten gebracht und daselbst 12—18 Stunden belassen und dann der Hämolysegrad bestimmt. Dies geschah durch Zählung in der Thoma-Zeißschen Kammer; der Hämoglobingehalt wurde mit einer, nach den Vorschriften von Sv. Arrhenius und Madsen (Z. f. physik. Chemie, 44, 33, 1903) selbst hergestellten Vergleichsskala bestimmt.

Tabelle I.

Konz. des Saponins	Hamolysegrad I	Hamolysegrad II
‰	%	%
0,002	0	0
4	10	5
6	50	5
8	85	8
10	91	8
16	97	—
20	98	20
24	100	—
30		30
40		42
50		54
60		68
70		84
80		98
90		100

Fig. 1.



I: 5 ccm 5% Blut (in NaCl aufgeschwemmt) + 5 ccm Saponin (in NaCl gelöst).

II: 5 ccm 5% Blut (in Rohrzucker aufgeschwemmt) + 5 ccm Saponin (in Rohrzucker gelöst).

Zunächst seien die Verhältnisse von in NaCl suspendierten Blutkörperchen untersucht. Aus der Kurve 1 in Fig. 1 läßt sich ersehen[1]):

1. Daß jede Saponinkonzentration eine bestimmte Anzahl an und für sich wohl gleichartiger Blutkörperchen löst, und 2. daß sich in den in isotonischer NaCl-Lösung suspendierten Blutkörperchen außerdem zwei in ihrer Resistenz gegen Saponin vollständig verschiedene Gruppen erkennen lassen. Die Hämolysekurve zeigt nämlich im Kochsalzmedium bei etwa 85 Proz. der gelösten Blutkörperchen einen deutlichen Knick. Es ist zur Lösung der letzten 15 Proz. Blutkörperchen eine mindestens sechsmal größere Saponinkonzentration nötig (in manchen Versuchen eine noch größere), als zu der der ersten 85 Proz.

Vorausschicken möchte ich, daß ähnliche Kurven auch W. Frey[2]) für den Verlauf der Saponinhämolyse, ferner V. Henry für die Serumhämolyse beobachtet haben, daß ferner Sv. Arrhenius[3]) und O. Gros[4]) darauf hingewiesen haben, daß die Hämolyse im allgemeinen in der Nähe der totalen einen von dem übrigen abweichenden Verlauf hat. Schließlich möchte ich einige eigenen Versuche anführen, aus denen hervorgeht, daß Saponin- und Serumhämolyse eine gleiche, die NaOH-Lyse eine ähnliche Abhängigkeit von der Konzentration des Hämolytikums ergibt (vgl. Tab. II Fig. 2). Auch Liebermann und Fenyvessy (l. c.) weisen darauf hin, daß der Verlauf der Hämolyse durch Lezithin, Seifen und Serum der gleiche ist.

Die Erscheinung, daß eine bestimmte Saponinkonzentration im gleichen Medium (0,9 Proz. NaCl) immer nur eine bestimmte Menge Blutkörperchen lösen kann, läßt es berechtigt erscheinen, anzunehmen daß im normalen Blut verschiedene, in den für die Hämolyse wichtigen Eigenschaften ineinander übergehende Blutkörpertypen vorhanden sind, von denen jede bei dieser Versuchsanordnung durch die verschiedene Resistenz gegenüber der lösenden Wirkung des Saponins charakterisiert ist. Zunächst lag es nahe, die Unterschiede dieser Typen auf biologische Verschiedenheiten zurückzuführen und in den nächsten Versuchen soll der Nachweis geführt werden, ob durch eine eingreifende Veränderung des Blutes im Tierkörper sich auch eine Veränderuug in diesen Blutkörperchentypen finden lassen wird.

1) Hier muß vorweggenommen werden, worauf später noch ausführlich eingegangen werden soll, daß wie aus Tab. I und Fig. 1 II hervorgeht, das Suspensionsmittel der Erythrozyten für deren Empfindlichkeit dem Saponin gegenüber von wesentlichem Einfluß ist.

2) W. Frey, Zur Theorie der Hämolyse (Berlin 1907).

3) Sv. Arrhenius und Madsen, Zeitschr. f. physik. Chemie 44, 33 (1903).

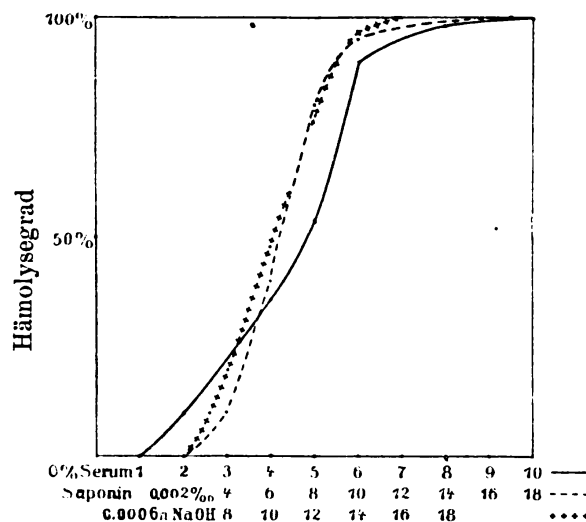
4) O. Gros, Arch. f. exp. Path. u. Pharm.

Tabelle II.

5 % Kaninchenblut in 0,9 % Na Cl aufgeschwemmt, halbverdünnt.

a) Lyse durch Hundeserum (in 0,9 % Na Cl verdünnt).		b) Lyse durch Saponin (in 0,9 % Na Cl gelöst).		c) Lyse durch Na OH (in 0,9 % Na Cl gelöst).	
Endkonzentr. des Hämolytikums	Hämolysegrad	Endkonzentr. des Hämolytikums	Hämolysegrad	Endkonzentr. des Hämolitikums	Hämolysegrad
%	%	‰	%	n	%
1	0	0,002	0	0,0006	0
2	10	4	10	8	20
4	36	6	40	10	48
5	54	8	80	12	78
6	90	10	95	14	96
8	98	14	98	18	100
10	100	16	—		
		17	100		

Fig. 2.



Dies geschah zunächst durch Anämisierung des Tieres. Es wurde zu diesem Zwecke Kaninchen etwa 2 Proz. ihres Gewichtes, d. i. ca. 25 Proz. ihrer Blutmenge, entzogen und nun jeden zweiten Tag eine kleine Blutprobe (ca. 3 ccm) stets aus der Ohrvene entnommen, die Blutkörperchen in Kochsalz gewaschen und aufgeschwemmt und ihre Resistenz gegen in Kochsalz gelöstes Saponin untersucht. Dabei ergaben sich bei allen 5 Versuchen typische qualitativ übereinstimmende Resultate: Zuerst nahm die Resistenz ab und dann, nach etwa

8—10 Tagen, zugleich mit der wiederbeginnenden Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, nahm auch die Resistenz der Körperchen wieder zu. Dieser Verlauf war, wie gesagt, ganz typisch. Quantitativ jedoch war jeder Versuch individuell; so waren in einem Experimente Abnahme und Zunahme der Saponinresistenz recht gering; in einem anderen wieder die Zunahme klein, in beiden aber deutlich zu erkennen. Hier soll nun ein besonders prägnanter Fall in extenso angeführt werden.

Einem 2600 g wiegenden schwarzen Kaninchen wurde unter aseptischen Kautelen aus der Arteria carotis communis 60 ccm Blut entnommen. Dieser Tag ist in der Tabelle als 1 bezeichnet; vorher wurde an mehreren Tagen die Resistenz des Ohrvenenblutes dieses Tieres gegen Saponin untersucht; der Verlauf dieser Hämolyse war konstant, er ist in der Tabelle unter 1 eingetragen. Das Tier wurde normal gefüttert (Hafer, Grünfutter, Wasser) und jeden zweiten oder dritten Tag wurde ihm um dieselbe Stunde Blut aus der Ohrvene entnommen, die Blutkörperchen gewaschen und gezählt und auf die gleiche Konzentration gebracht; außerdem wurde der Hämoglobingehalt des Blutes mittelst des Autenriethschen Kolorimeters oder der erwähnten Skala nach Arrhenius-Madsen bestimmt.

Fig. 3.

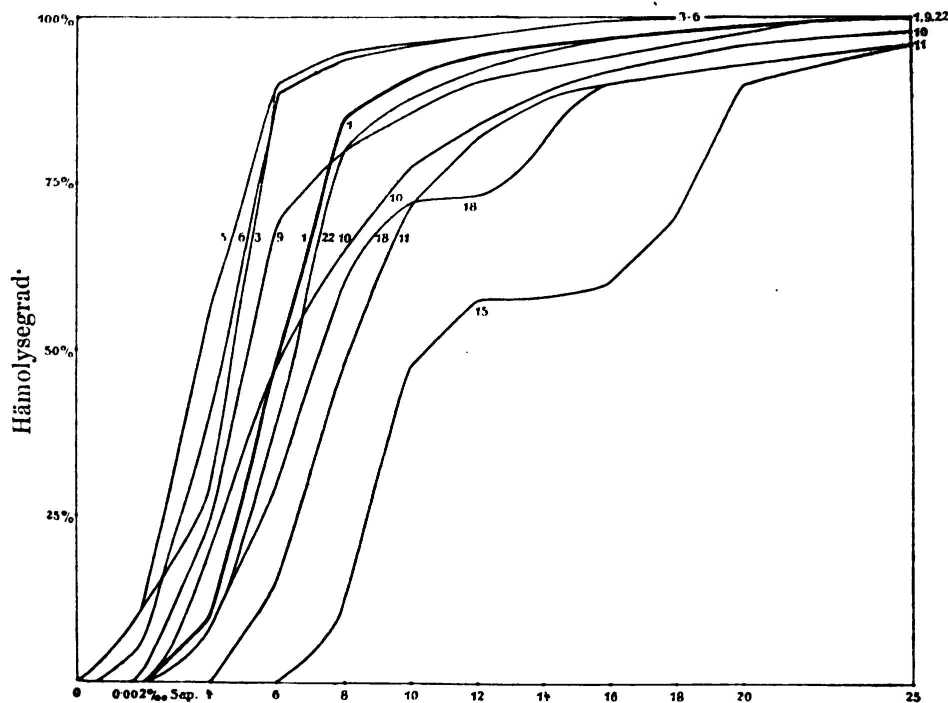


Tabelle III.

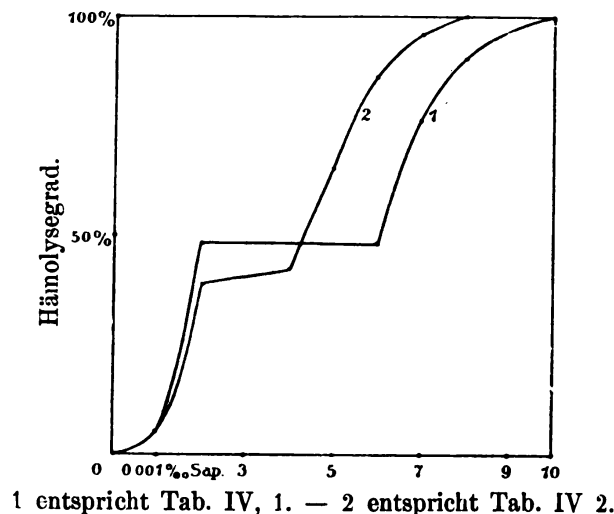
Tag	1	3	5	6	9	10	11	15	18	22
Blutkörp.-zahl in 1 cmm	4800000	3000000	2600000?	3100000	3100000	3600000	4000000	4400000	4600000	4600000
Hämoyl.-gehalt	76	39	39	41	47	51	61	68	70	71
Endkonz. des verwendeten Blutes in Proz.	2,5	4	5	4	4	3	3	2,5	2,5	2,5
‰ Saponin	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
0,002	0	10	10	5	Spürchen	0	0	0	0	0
4	10	27	55	40	25	20	0	0	8	8
6	50	90	90	88	70	48	15	0	30	40
8	85	94	95	94	80	65	48	10	60	80
10	91	96	—	—	84	78	72	48	72	88
12	94	97	—	—	90	84	82	58	73	92
14	—	—	—	—	—	88	88	58	81	—
16	—	100	100	—	94	92	90	60	90	—
18	98	—	—	100	—	94	90	70	91	—
20	—	—	—	—	100	96	92	90	92	98
25	100	—	—	—	—	98	96	96	96	100

Über die Entstehung und Zerstörung von roten Blutkörperchen intra vitam sind wir wenig instruiert. Wir glauben aber, die einzelnen Kurven des Hämolyseverlaufs in diesen Versuchen folgendermaßen auslegen zu können: Kurve 3—6 weisen eine Verminderung der Resistenz gegenüber Saponin auf, zu dieser Zeit überwiegen wohl im Blut die alten Blutkörperchen. Die Kurven 10—18 zeigen, daß das Blut jetzt durch Saponin schwerer gelöst wird als vor der Anämisierung; dieses Blut ist nun sicher mit jungen Blutkörperchen überschwemmt. Diese scheinen also die gegenüber dem Saponin resistenteren zu sein.

Hier sei noch hinzugefügt, daß mit den gleichen Blutproben ab und zu Parallelversuche über die Lösungsfähigkeit in NaOH gemacht wurden. Es sind ihrer zu wenig, als daß sie separat angeführt werden könnten; doch stellte sich dabei stets heraus, daß jede Resistenzveränderung gegenüber dem Saponin mit einer solchen gegenüber NaOH zusammenfiel, allerdings in umgekehrtem Sinne.

Im Zusammenhang mit diesen Anämieblutversuchen seien einige ähnliche Experimente an Fledermäusen erwähnt. Ich habe das Blut von winterschlafenden Fledermäusen Ende März, also einen Monat, bevor sie zu erwachen pflegen, auf ihre Lösbarkeit in Saponin und in NaOH untersucht und mit dem Juniblut von Fledermäusen, also zu einer Zeit, wo sie schon längst wach herumflogen, verglichen [1])

Fig. 4.



1 entspricht Tab. IV, 1. — 2 entspricht Tab. IV 2.

---

1) Die Tiere wurden aufgespannt und möglichst vollständig entblutet; das Blut in 0,9 Proz. NaCl gewaschen und aufgeschwemmt.

Tabelle IV.

Endkonzentr. des Saponins	Hämolysegrad		
	1	2	3
‰	%	%	
0,001	5	5	
2	48	39	
3	48	40	
4	48	42	
5	48	65	
6	48	85	
7	77	96	
8	90	100	
9	96		
10	100		

1) Blut von 3 winterschlafenden Fledermäusen 153 000 Blutkörperchen in 1 cmm.

2) Blut von 7 winterschlafenden Fledermäusen 229 000 Blutkörperchen in 1 cmm.

Tabelle V.

Endkonzentr. des Saponins	Hämolysegrad
‰	%
0,008	Spürchen
10	12
12	23
16	40
20	70
25	88
30	97

Blut von 10 nicht winterschlafenden Fledermäusen 302 000 Blutkörperchen in 1 cmm

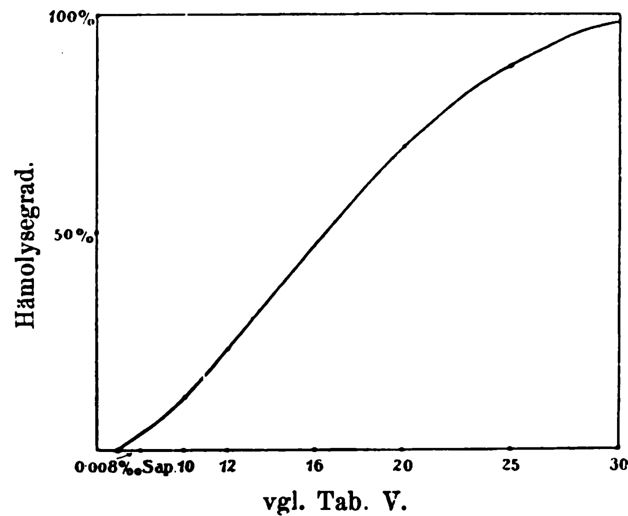
Tabelle VI.

Endkonzentr. der NaOH	Hämolysegrad	
	1	2
n	Spürchen	%
0,0002	%	—
4	20	12
5	—	34
6	30	87
8	32	94
10	98	100
12	100	—

1) Blut von 7 winterschlafenden Fledermäusen 153 000 Blutkörperchen in 1 cmm.

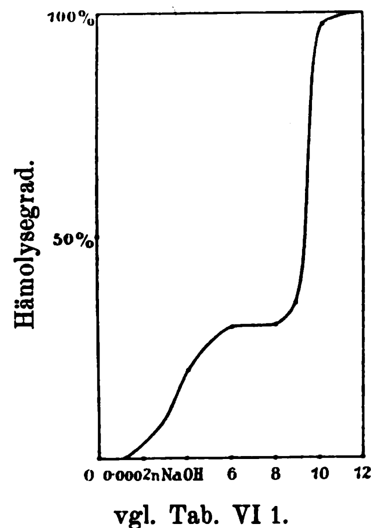
2) Blut von 10 nicht winterschlafenden Fledermäusen 302 000 Blutkörp. in 1 cmm.

Fig. 5.



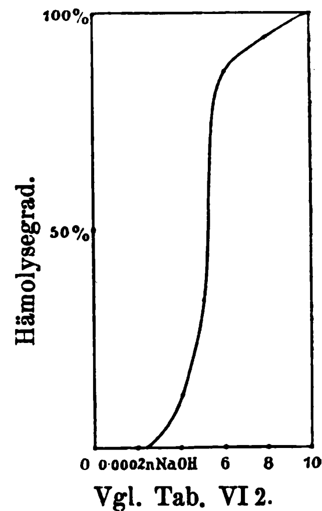
vgl. Tab. V.

Fig. 6.



vgl. Tab. VI 1.

Fig. 7.



Vgl. Tab. VI 2.

Im Blut der winterschlafenden Tiere sind deutlich zwei (übergangslose) Gruppen Blutkörperchen zu erkennen, die im Blute der wachen Tiere fehlen.

Nun sollte versucht werden, die resistenten von den minder resistenten Blutkörperchen zu trennen und einzeln zu untersuchen. Zunächst wurde dazu die partielle Hämolyse herangezogen. Es wurden folgende Versuche gemacht.

Tabelle VII.

Versuche	Zahl der roten Blut-körperchen in cmm	Hämol. grad
Es wird folgende Mischung hergestellt:		
5 ccm 5 % Blut (Taubenblut) + 1 ccm 1/10 ‰ Saponin + 4 ccm 0,09 % NaCl:	100 000	
Einige Epronvetten mit dieser Mischung kommen in den Brutschrank und werden 2 1/2 Stunden darin belassen: 80 % Hämolyse.	20 000	80%
Die überstehende Flüssigkeit wurde abpipettiert [1] [2] Die übrig gebliebenen Blutkörperchen wurden versetzt mit		
a) 0,7 ccm 1/10 ‰ Saponin; b) 1,0 „ „ „ „; c) 1,5 „ „ „ „ — aufgefüllt mit 0,9 % NaCl und in d. Brutsch. gebr.		
Nach 2 1/2 Stunden waren in a) 70 %	6 000	70%
b) 75 %	5 000	75%
c) 92 % von den 20000 Blk. im cmm gelöst.	1 600	92%
Als Kontrolle wurde normales Blut v. d. Konz. 20 000 in 1 cmm gleichfalls mit a) 0,7, b) 1, c) 1,5 ccm 1/10 ‰ Saponin versetzt und in den Brutschrank gebracht.		
Nach 2 1/2 Stunden waren in a) 91 %	1 800	91%
b) 100 %	0	100%
c) 100 % gelöst	0	100%

Wenn man also durch das Saponin 80 Proz. einer Blutprobe löst, so daß nur die resistenten Blutkörperchen zurückbleiben, dann zeigen diese irgend einer Saponinkonzentration gegenüber eine größere

1) Die Proben werden in eine Kältemischung gebracht und 10 Minuten darin belassen, wobei die Körperchen sedimentierten, so daß die Flüssigkeit abpipettiert werden konnte. Diese Prozedur (Kälte) schadet ihnen nichts, wohl aber das Zentrifugieren; während frische Blutkörperchen durch das Zentrifugieren nicht geschädigt werden, werden solche, die längere Zeit mit einem Hämolytikum beisammen waren, ohne gelöst worden zu sein, durch das Zentrifugieren beträchtlich (bis zu 25 %) weiter gelöst.

2) Diese Flüssigkeit wirkt noch beträchtlich hämolytisch.

Resistenz als frisches Blut. Löst man aber weniger, so daß nicht nur die resistenten Körperchen übrig bleiben, dann fallen diese Unterschiede weg (vgl. Tab. VIII.)

Tabelle VIII.

Versuche	Zahl der roten Blutkörperchen in cmm	Hämol.-grad
Es wurde folgende Mischung hergestellt:		
5 ccm 10 % Blut (Taubenblut) + 0,8 ccm 1/10 ‰ Saponin + 4,2 ccm 0,9 % NaCl:	193 000	
1) Einige Eprouvetten mit dieser Mischung kommen in den Brutschrank (37°). Nach 2½ Stunden trat in der Mischung 30 % Lyse auf.	130 000	30%
Die überstehende Flüssigkeit wurde abpipettiert (vergl. Tabelle 4, Anm. [1]).		
2) Die übrig bleibenden Blutkörperchen wurden versetzt mit a) 0.8 ccm 1/10 ‰ Saponin b) 1,0 „ „ „ „		
Nach 2½ Stunden waren in a) 24%	99 000	24%
b) 41% von den 130 000 Blutkörperchen im cmm gelöst	76 000	41%
Die überstehende Flüssigkeit wurde wieder abpipettiert.		
3) Die aus dem Versuch 2a übrig gebliebenen Blutkörperchen (Konz. 99 000 in 1 cmm) wurden versetzt mit a) 0,5 ccm 1/10 ‰ Saponin b) 0,8 „ „ „ „ c) 1,0 „ „ „ „		
Nach 2½ Stunden waren in a) 10 %	90 000	10%
b) 44 %	54 600	44%
c) 55% der 99 000 Blutkörperchen im cmm gel.	44 600	55%
4) Die aus Versuch 26 übrig gebliebenen Blutkörperchen Konz. 76 000 in 1 cmm) wurden versetzt mit 0,6 ccm 1/10 % Saponin.		
Nach 2½ Stunden waren darin 30% gelöst.	53 000	30%
Kontrollen:		
2a) Frisch. Blut i. d. Konz. 130 000 + 0,8 ccm 1/10 ‰ Sap.:	102 000	
2b) „ „ „ „ „ 130 000 + 1,0 „ „ „ „	80 000	
3a) „ „ „ „ „ 99 000 + 0,5 „ „ „ „	90 000	
3b) „ „ „ „ „ 99 000 + 0,8 „ „ „ „	56 000	
3c) „ „ „ „ „ 99 000 + 1.0 „ „ „ „	40 000	
4) „ „ „ „ „ 76 000 + 0,5 „ „ „ „	23 000	

Hier, wo die verwendete Saponinkonzentration zu klein war, um alle „minder resistenten" Körperchen zu lösen, hatte die über den ungelösten Erythrozyten befindliche Flüssigkeit nicht mehr die Fähigkeit zu hämolysieren, — sonst wäre ja die anfängliche Hämolyse weiter fortgeschritten; die ungelösten Blutkörperchen verhielten sich in bezug auf ihre Resistenz gegenüber dem Saponin ungefähr ebenso wie frische.

Die bisherigen Versuche scheinen für die Hämolyse folgende Vorstellung als wahrscheinlich gelten zu lassen. Die Blutkörperchen nehmen das Saponin auf — wahrscheinlich durch Bindung an lipoide Bestandteile —, wodurch ihr Zustand (hier an der Resistenz gegenüber weiterem Saponinzusatz gemessen) verändert wird, aber erst bei einer bestimmten, für jede durch das Alter charakterisierte Blutkörperchentype entsprechende Konzentration des Saponins findet eine Lyse statt; hier geht dann die lebende Zelle in ihre getrennten Bestandteile über an einer scheinbar scharfen Grenze, etwa wie ein Aggregatzustand in den anderen.

Eine genaue physikalische Analyse der einzelnen Blutkörperchentypen konnte leider bis jetzt noch nicht ausgeführt werden. Hier seien nur die wenigen bisher gemachten Versuche erwähnt.

Man kann durch Zentrifugieren in 0,9 Proz. in NaCl gegen Saponin resistentere, von wesentlich weniger resistenten Blutkörperchen scheiden. Der Versuch wurde so angestellt, daß das Blut (Kaninchenblut) zunächst dreimal mit Kochsalz gewaschen wurde; hierauf wurde kurze Zeit sehr scharf zentrifugiert, dabei blieb eine zarte Wolke von Blutkörperchen in der Flüssigkeit zurück; diese wurde abpipettiert und in 0,9 Proz. NaCl aufgeschwemmt; die in der Zentrifugeneprouvette zurückgebliebenden Körperchen wurden gleichfalls aufgeschwemmt und abermals, aber sehr schwach zentrifugiert; bald setzten sich einige Blutkörperchen zu Boden; diese wurden, nachdem die darüber befindliche Flüssigkeit abgegossen worden war, aufgeschwemmt, auf die gleiche Konzentration wie die oberen gebracht (20000 in 1 cmm) und nun untersucht: die oberen Blutkörperchen waren stets bedeutend resistenter gegen das Saponin als die unteren.

Bei im Rohrzucker suspendierten Blutkörperchen waren durch Zentrifugieren keine verschieden resistenten Typen zu scheiden gewesen. Diese Versuche wurden genau so gemacht wie die obigen, nur wurde das Blut in 7,8 Proz. Rohrzucker gewaschen und aufgeschwemmt. Die Blutkonzentration betrug hier 36000 in einem cmm (vgl. Tab. IX, Fig. 8).

Tabelle IX.

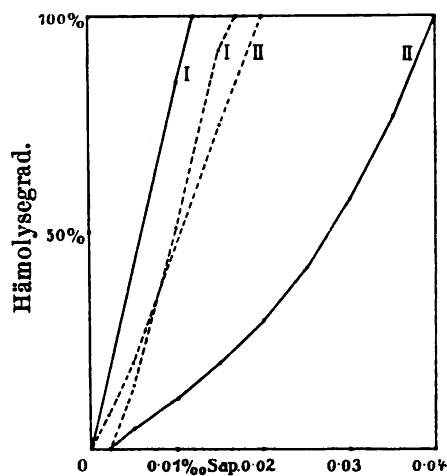
a) Blk. in 0,9 % NaCl aufgeschwemmt, Saponin in 0,9 NaCl gelöst. Blutkonz.: 20 000 im mm^3 (halbverdünnt).

Endkonz. d. Saponins	Hämolysegrad der	
	Unteren Blk.	Oberen Blk.
0,002‰	8%	0%
5	35	5
10	85	12
12	100	—
15		20
20		30
25		42
30		58
35		77
40		100

b) Blk. in 7,8 % Rohrzucker aufgeschwemmt, Saponin in 7,8 % Rohrzucker gelöst. Blutkonz.: 36000 einer mm^3 (halbverdünnt).

Endkonz. d. Saponins	Hämolysegrad der	
	Unteren Blk.	Oberen Blk.
0,002‰	0%	8%
5	15	20
10	51	50
15	92	75
17	100	—
20		100

Fig. 8.



I = Untere Blutkörperchen.
II = Obere „
——— = in 0,9 Proz. NaCl.
------- = in 7,8 „ Rohrzucker.

Diese Versuche leiten uns zu einer neuen wichtigen Tatsache. Zu dem Einfluß des Suspensionsmittels auf den physikalischen Zustand der roten Blutkörperchen; es ist nämlich, wie sich aus den folgenden Versuchen ergiebt, ein eminenter Unterschied, ob die Erythrozyten in einer Salz- oder in einer Rohrzuckerlösung suspendiert sind. Der quantitative Unterschied in der Resistenz von Blutkörperchen und Bakterien gegenüber lytischen Stoffen, je nachdem, ob sie in Salzen oder in Rohrzucker suspendiert sind, ist bekannt: Arrhenius and Madsen berichten l. c., daß das Tetanulysin stärker lytisch wirkt, wenn das Blut in NaCl, als wenn es in Rohrzucker aufgeschwemmt ist. Sonst fand ich bei W. Frey (l. c.) ein Zitat, daß $CaCl_2$ die Bakterienhämolyse (?) aktiviere (V. Dopter und Billet). Aus Koeppes [1]) Versuchen geht ferner hervor, daß Chloralhydrat in Na_2SO_4 bedeutend stärker löse als in Rohrzucker und wohl auch, daß Chloroform in NaCl mehr lytisch wirke als in der Saccharose. Miculicich [2]) beobachtete das gleiche in bezug auf die verschiedene Geschwindigkeit der Hämolyse durch verschiedene lösende Substanzen.

Zur Erklärung dieser Erscheinungen werden wir wohl zweierlei annehmen müssen:

1. Daß die Salze (oder eines ihrer Ionen) in das Blutkörperchen eindringen, mit ihm eine physikalische Verbindung eingehen und

2. daß sie die Angriffspunkte (von den vier bekannten oben erwähnten Substanzen greifen drei wohl sicher an den Lipoiden an), also die Lipoide der Erythrozyten verändern und zwar leichter löslich machen.

Das Eindringen von Salzionen (zu mindesten von Anionen) in die Blutkörperchen und der Austritt von Ionen aus ihnen kann nach den mit verschiedenen Methoden gemachten gleichsinnigen Beobachtungen von Hamburger, Eykmann, Hedin, Oker-Blom Gürber, v. Limbeck u. a. [3]) als ganz sicher angenommen werden [4]). Daß diese Salzionen aber auch in isotonischer Konzentration für den Zustand der Blutkörperchen nicht indifferent sind, dafür scheint z. B. folgendes zu sprechen: Hamburger (l. c.), beobachtete, daß Blut-

---

1) P. Koeppe, Pflügers Archiv 99, 79. 1903.

2) Miculicich, Zentralbl. f. Physiol. 24. 523. 1910.

3) Vgl. I. Hamburger, Osmot. Druck und Ionenlehre. Bd. I.

4) Hamburger spricht in seinem Buch wiederholt davon, daß beim Vermischen von Blut mit isotonischen Salzlösungen eine Auswechslung von Salzen zwischen Blutkörperchen und dem Salzserum stattfinde „unter Wahrung der Isotonie“.

körperchen in isotonischer Kochsalzlösung ihre Gestalt ändern, wobei jedoch ihr Volum gleich bleibt; diese Änderung der Gestalt ist derart, daß der Längendurchmesser der (Pferde-) Blutkörperchen verringert wird.

Wir müssen nun wohl annehmen, daß Salzionen, die in die Blutkörperchen eingedrungen sind und die dabei die Hämolyse durch jene Stoffe fördern, die an den Blutkörperchenlipoiden angreifen, gleichfalls den Zustand der letzteren verändern müssen. Andererseits wird ja auch für die Veränderung der Lipoide durch ein Narkotikum, Hämolytikum usw. der physikalische Zustand und vor allem die Oberflächenspannung der Lipoide gegen ihre Umgebung keineswegs gleichgültig sein [1]). Die Salze rufen nun schon in geringen ($^m/_{1000}$) Konzentrationen beträchtliche Verminderungen der Oberflächenspannung der Lipoide hervor [2]). Wir könnten somit annehmen, die Oberflächenspannung der lipoiden Bestandteile der Blutkörperchen wird durch die Salze erniedrigt und dadurch die Einwirkung der Hämolytika erleichtert. Daß „lipoidlösende" Substanzen an gequollenen Lipoiden nicht oder viel schwerer angreifen als an entquollenen, geht auch aus der alten Darstellungsmethode der Hirnlipoide von Hoppe-Seyler hervor, der, um alle Lipoide aus dem Gehirn darzustellen, dasselbe erst mit Alkohol behandeln mußte, damit die Lipoide in den Äther übergehen. Erwähnt sei auch eine Äußerung von Thudichum in seiner Gehirnchemie: „Es ist eine merkwürdige Eigenschaft der Phosphatide, sich in wassergequollenem Zustand in Äther nicht zu lösen und damit keine Berührung anzunehmen." Alle diese Tatsachen sprechen dafür, daß die Lipoide entquollen sein müssen, um für die „lipoidlösenden" Substanzen angehbar zu sein. In unseren Versuchen sind es die Salze, die diese Entquellung hervorrufen [3]).

Zur Stütze dieser Annahme lassen sich noch einige Analogien anführen: Vor allem sei auf die Untersuchungen von R. Goldschmidt und E. Pribram [4]) hingewiesen, die beobachteten, daß Narkotika usw. Lipoide aus einer wässerigen Emulsion zuerst fällen und dann

1) Die große Bedeutung der Oberflächenwirkung bei der Wirkung „lipoidlöslicher" Stoffe in Lipoiden lassen die jüngst veröffentlichten Untersuchungen von S. Löwe, Biochem. Z. 42, 150 (1912), erkennen.

2) Vgl. H. Handovsky und R. Wagner, Biochem. Z. 31, 32 (1911).

3) In ähnlichen Resultaten über die Bedeutung der Salze für die Bindung „lipoidlöslicher Substanzen" an Lipoide gelangten in noch unvollendeten Versuchen H. Handovsky u. E. v. Knaffl-Lenz; auf die Wichtigkeit der Salze für die Stabilität von Lipoideiweißverbindungen haben R. Wagner und ich (l. c.) hingewiesen.

4) G. u. P., Z. f. exp. Pathol. u. Therapie 16, (1909).

erst lösen, „es sei", so sagen G. und P., „die Herabsetzung der Oberflächenspannung zur Lösung nötig". Dieses Verhalten der Narkotika den Lipoiden gegenüber entspricht ganz dem der Salze [1]), vor allem der zweiwertigen, eine Ähnlichkeit, auf die Höber [2]) ausdrücklich hinweist. Insbesondere instruktiv sind aber im Sinne unserer Annahme die Resultate der Untersuchungen über die Salzhämolyse. Salze wirken in hohen Konzentrationen um so stärker hämolytisch, je mehr sie in niedrigen Konzentrationen die Hämolyse durch Wasser hemmen, ein interessanter Parallelismus, den meines Wissen zuerst J. Kiss [3]) beobachtet. Für beide Phänomene gilt die Reihe J $>$ Br $>$ CO_3 $>$ CL $>$ F, so daß z. B. von Jodiden viel geringere Konzentrationen nötig sind, um die Wasserhämolyse zu hemmen, als etwa von Chloriden, aber auch geringere Konzentrationen, um schließlich die Blutkörperchen selbst zu lösen. Es wird dies eben jene Reihe sein, in der die Ionen mit den Blutkörperchenlipoiden reagieren, indem sie deren Oberflächenspannung herabsetzen und entsprechend auch dieselbe Reihenfolge, in der diese Ionen die Blutkörperchen für Gifte zugänglicher machen. (Miculicich l. c.)

Die in Rohrzucker aufgeschwemmten Blutkörperchen lassen Salze austreten, wie Hamburger und Calugareanu [4]), letzterer mit Hilfe der Bestimmung der Leitfähigkeit nachwiesen; Rohrzucker vermag jedoch nicht in die Blutkörperchen einzudringen. (Hamburger l. c.)

Darauf, daß die Salze die Blutkörperchenlipoide für Saponin zugänglich machen, scheint zunächst der quantitative Unterschied der Saponinhämolyse im Kochsalz und im Rohrzuckermedium zurückzuführen zu sein; denn im letzteren findet eine Entsalzung der Lipoide und somit eine Verminderung ihrer Angreifbarkeit durch Saponin statt. Aber auch einen qualitativen Unterschied der Saponinhämolyse in den beiden Medien scheinen uns diese Versuche aufzuklären: Auch im Rohrzucker werden wir die partielle Hämolyse als eine totale einzelner Blutkörperchen auffassen müssen. Während wir aber in der isotonischen Kochsalzlösung zwei große Gruppen von Blutkörperchen (85 Proz. leicht, 15 Proz. schwer lösliche) unterscheiden mußten, ist die Kurve des Verlaufs der Hämolyse im Rohrzucker fast geradlinig; außerdem ließen sich diese beiden Gruppen im Kochsalzmedium durch Zentrifugieren trennen, im Rohrzucker nicht.

---

1) Vgl. Porges und Neubauer, Bioch. Z. 7. 1908.

2) R. Höber, Physik. Chemie d. Zelle und Gewebe.

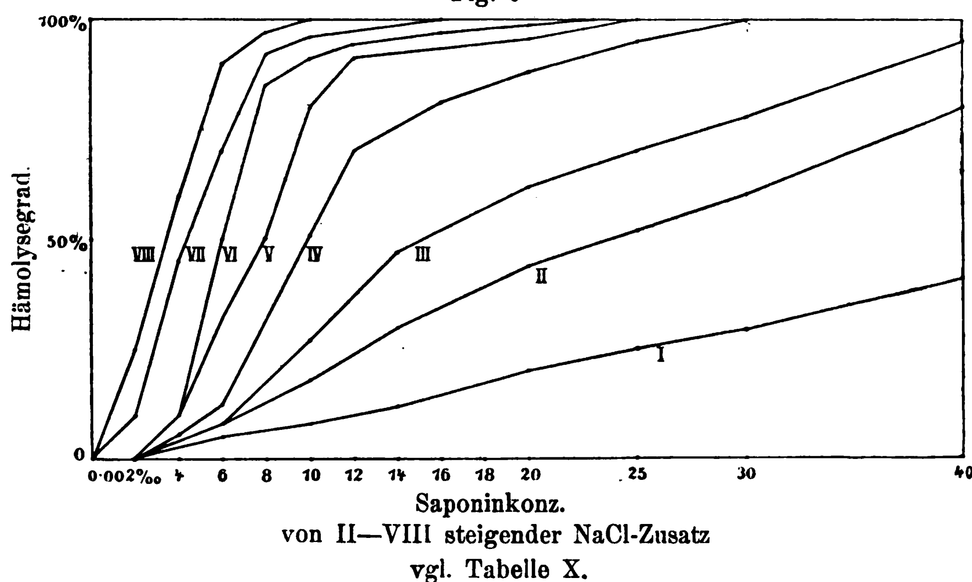
3) J. Kiss, Das periodische System der Elemente und die Giftwirkung (Wien u. Leipzig 1909).

4) Zitiert bei Nolf, L'hémolyse en Richet, Dictionnaire de physiologie.

Aus den obigen Auseinandersetzungen ist der Schluß berechtigt, daß die beiden Gruppen im Kochsalzmedium durch eine verschiedene Salzaufnahmefähigkeit charakterisiert sind, so zwar, daß die resistenteren (die jüngeren) Blutkörperchen weniger Salz aufnehmen, daher in einem mehr gequollenen Zustand sind, mit dem Wasser also eine innigere Beziehung haben und infolgedessen einerseits beim Zentrifugieren schwer niederzuschlagen, andererseits dem Saponin gegenüber resistenter sind. Die älteren Blutkörperchen nehmen mehr Salz auf, sind entquollen, beim Zentrifugieren leicht niederzuschlagen und dem Saponin gegenüber weniger widerstandsfähig.

Besteht diese Annahme zu Recht, dann müßte, wenn man den im Rohrzucker suspendierten roten Blutkörperchen eine Spur Salz zufügt, zunächst die minder resistenteren (älteren) Blutkörperchen Salze aufnehmen und daher der Verlauf der Hämolysekurve im Anfang steiler werden. Dies ist in der Tat der Fall. Aus Tabelle X und Figur 9 geht hervor, daß, wenn man die Isotonie so aufrecht erhält, daß man Kochsalz und Rohrzucker mengt, bereits eine 0,04 proz. NaCl Lösung (ca. 0,007 m) imstande ist, die älteren Blutkörperchen so weit zu beeinflussen, daß eine 0,02 proz. Saponinlösung, die im puren Rohrzucker z. B. bloß 20 Proz. löst, jetzt 43 Proz. löst; der weitere Verlauf der Hämolyse ist ein dem Rohrzuckermedium entsprechender. Mit weiterem Salzzusatz wird die Möglichkeit der

Fig. 9



von II—VIII steigender NaCl-Zusatz
vgl. Tabelle X.

Tabelle X.

Konzentr. des Saponins	2,5 ccm Blut in 100 ccm 7,8 % Rohrz. Fig. 9 : I	2,5 ccm Blut in 96 ccm 7,8 % Rohrz. +4 ccm 0,9 % Na Cl Fig. 9 : II	2,5 ccm Blut in 90 ccm 7,8 % Rohrz. + 10 ccm 0,9 % Na Cl Fig. 9 : III	2,5 ccm Blut in 80 ccm 7,8 % Rohrz. + 20 ccm 0,9 % Na Cl Fig. 9 : IV	2,5 ccm Blut in 40 ccm 7,8 % Rohrz. + 60 ccm 0,9 % Na Cl Fig. 9 : V	2,5 ccm Blut in 100 ccm 0,9 % Na Cl Fig. 9 : VI	2,5 ccm Blut in 100 ccm 1,8 % Na Cl Fig. 9 : VII	2,5 ccm Blut in 100 ccm 3,6 % Na Cl Fig. 9 : VIII
‰	% Lyse	% Lyse	% Lyse	% Lyse	% Lyse	% Lyse	% Lyse	% Lyse
0,000	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	10	25
4	0	0	0	5	10	10	45	60
6	5	8	8	12	32	50	70	90
8	—	7	—	—	50	85	92	97
10	8	18	27	51	80	91	96	100
12	—	—	—	70	—	94	—	
14	12	30	47	—	91	—	98	
16	—	—	—	81	—	97	100	
20	20	44	62	88	95	98		
25	25	52	70	95	100	100		
30	29	60	78	100				
40	41	80	95					
46	49	90	100					

Blutkörperchen, sich entsprechend ihrem Zustand resp. ihrer Avidität (Aufnahmefähigeit) mit Salzen zu sättgien, immer größer: die Kurvenbeginne immer steiler.

Im Zusammenhang mit dieser Erscheinung läßt sich verstehen wieso hypertonische Salzlösungen, die an und für sich noch nich lösen (1,8, 3,6 Proz.), die Empfindlichkeit der roten Blutkörperchen dem Saponin gegenüber wesentlich erhöhen (Tab. X, Fig. 9).

Zusammenfassung.

1. Die partielle Gesamthämolyse ist als eine totale Hämolyse eines Teiles der Blutkörperchen aufzufassen; die restlichen ungelösten Blutkörperchen sind zwar in ihrem physikalischen Zustand verändert (gemessen an der Empfindlichkeit gegenüber Saponin), bieten aber äußerlich keine Anzeichen einer beginnenden Hämolyse.

2. Untersuchungen über die Resistenz der Blutkörperchen bei der intravitalen Veränderung der Blutzusammensetzung ergaben, daß junge Blutkörperchen dem Saponin gegenüber resistenter, ältere minder resistent sind.

3. Salze machen Blutkörperchen für Saponin bedeutend empfindlicher, Entsalzung vermindert die Empfindlichkeit.

4. Die älteren Blutkörperchen sind auch durch eine größere, die jüngeren durch eine geringere Salzaufnahmefähigkeit charakterisiert.

XXIX.

Aus dem pharmakologischen Institut und der medizinischen Klinik in Dorpat.

Über Zuckermobilisierung in der überlebenden Leber [1]

(nebst Bemerkungen über die Sauerstoffatmung der Leber).

Von

Ernst Masing.

I.

Die gegenwärtigen Anschauungen über die Zuckerbildung in der Leber basieren auf den berühmten Entdeckungen Claude Bernards [2]. Die Schlüsse, die Bernard aus seinen Befunden zog, sind freilich zeitweilig energisch bekämpft worden. So hat Pavy [2] bekanntlich gemeint, daß nur die absterbende Leber Zucker produziere, u. a. da die Leber des lebenden Tieres keinen oder fast gar keinen Zucker enthalte.

Trotzdem wird aber gegenwärtig wohl recht allgemein die Leber mit Cl. Bernard für die Zentrale der physiologischen Zuckerbildung gehalten. Daraus folgt unmittelbar, daß die Zuckerbildung nicht immer konstant sein kann, sondern dem Bedarf entsprechend zu- und abnehmen muß; denn der Zuckergehalt des Blutes bleibt sich bekanntlich ziemlich gleich, wenigstens unter normalen Verhältnissen.

Eine Kaninchenleber kann beispielsweise bis zu 15 g Glykogen enthalten. Nach anstrengender Muskelarbeit verschwindet dies Glykogen fast vollständig, ohne daß der Zuckerspiegel des Blutes merklich ansteigt. Es ist dann in wenigen Stunden etwa 25—30 mal mehr Zucker durchs Blut gegangen, als das Blut jeweilig Zucker enthält.

Offenbar bestehen also Regulationsmechanismen, die es bewirken, daß die Produktion dem Verbrauch angepaßt wird.

---

1) Im Auszuge vorgetragen in der Sitzung des Naturwissensch.-Mediz. Vereins in Heidelberg vom 11. Juni 1912.

2) Ausführliche historische Darstellungen der Lehre von der Zuckerbildung finden sich bei Seegen (Der Diabetes mellitus, Berlin 1893) u. Bial, Pfügers Arch. Bd. 55.

Durch Untersuchungen am lebenden Tier weiß man, daß verschiedene Eingriffe die Zuckerbildung fördern (Zuckerstich, Erstickung, Fesselung, Gifte, Splanchnikusreizung usw.). Nach den gangbaren Anschauungen wird der Erfolg dieser Eingriffe durch das Nervensystem vermittelt [1]). So wichtig derartige Untersuchungen auch sind, einen tieferen Einblick in den Mechanismus der Zuckerregulation vermögen sie nur selten zu geben und sie gestatten in der Regel nicht quantitativ zu arbeiten. Der Operationsshock, unkontrollierbare Nerveneinflüsse (Fesselung!) wirken an sich zuckertreibend, und der gleichzeitige Zuckerverbrauch läßt sich kaum abschätzen.

Es hat daher unleugbare Vorzüge am isolierten Organ zu experimentieren.

Die Tatsache, das die überlebende, mit Blut oder Ringerscher Lösung gespeiste Leber beträchtliche Mengen Zucker abgeben kann, ist schon von verschiedenen Seiten festgestellt worden.

F. Kraus jun. [2]) fand bei Durchblutung der Leber, daß der Zuckergehalt der speisenden Lösung anfangs zunahm.

Grubes [3]) Untersuchungen bestätigen dieses; umgekehrt gelang es Gr. bei Durchleitung von bezuckertem Blut Vermehrung des Leberglykogens zu erzielen.

Embden [4]) durchblutete praktisch glykogenfreie Lebern und konnte trotzdem noch im Beginn der Versuche Zuckeranreicherung im Blute nachweisen, die etwa in 1 Stunde zum Stillstande kam. Wurde dann wieder frisches zuckerfreies Blut durchgeleitet, so gab die Leber von neuem etwas Zucker ab. Diese Versuche sind auch deswegen bemerkenswert, weil der neugebildete Zucker anscheinend nicht aus präformiertem Glykogen stammen konnte.

Iwanow [5]) ließ große Mengen von Ringerscher Lösung durch Kaninchenlebern fließen und untersuchte die ausströmende Flüssigkeit auf ihren Zuckergehalt. In den ersten 1—2 Stunden wurde reichlich Zucker ausgeschieden, später wenig. Zusatz von Adrenalin beschleunigte die Zuckerabgabe, Chinin hemmte sie. Der Zuckerabgabe entsprach annähernd die gleichzeitige Glykogenverarmung der Leber.

---

1) Vgl. u. a. H. Meyer u. Gottlieb, Die exper. Pharmakologie. Berlin-Wien 1910. S. 350.

2) „Über Zuckerbildung in der Leber bei Durchblutungversuchen". Pflügers Arch. Bd. 98. S. 452.

3) „On the formation of glykogen in the artificially perfused liver". Journ. of Physiol. Bd. 29. S. 276 u. a. O. — Vgl. auch Grube, „Über Glykogenbildung in der Leber aus Formaldehyd". Pflügers Arch. Bd. 126. S. 585 und Bd. 139. S. 428.

4) „Über Zuckerbildung bei künstlicher Durchblutung der praktisch glykogenfreien Leber." Hofmeisters Beiträge. Bd. 6. S. 44.

5) „Die Zuckerbildung in der isolierten Leber". Dissert. St. Petersburg. 1905 (russisch).

Ob die interessanten Untersuchungen von Iwanow sich ohne weiteres auf physiologische Verhältnisse übertragen lassen, scheint mir fraglich. Bei Speisung mit Ringerlösung verliert die Leber ständig größere Mengen Eiweiß; trotz Sättigung der Lösung mit Sauerstoff ist außerdem die O_2-Versorgung des Organs mangelhaft, und ich werde noch darauf zurückkommen, wie wesentlich gerade die O_2-Zufuhr für die Zuckerabgabe durch Leber ist. — Für die Frage der physiologischen Zuckerregulation sind sie daher nicht gut verwertbar.

II.

Die folgenden Versuche bezweckten nun Faktoren zu finden, welche die Leber veranlassen, Zucker an das Blut abzugeben. Aus den oben angeführten Gründen benutzte ich das überlebende, künstlich durchblutete Organ, und zwar die Kaninchenleber. Nach dem Versuchsplan wurde zuerst 1—2 Stunden lang Kaninchenblut, das mit etwa 2 Teilen Ringerlösung verdünnt war, durch das Organ geleitet, bis der Zuckergehalt des Blutes nicht mehr zunahm, bzw. sich nicht mehr änderte; dann suchte ich mit verschiedenen Mitteln: Temperaturschwankungen, O_2-Mangel, Fettzusatz und einer Reihe von Giften die Zuckerabgabe anzuregen. Gemessen wurde der Erfolg an dem Zuckergehalt des Blutes, und zwar in der Weise, daß aus der Ablaufkanüle eine größere Menge (meist 200 ccm) Blut gesammelt und gemischt wurde, aus der dann eine Zuckerprobe entnommen wurde. Da die gesamte vorhandene Blutmenge annähernd bekannt war, ließ sich infolge der Versuchsanordnung aus dem prozentischen Zuckergehalt die Gesamtmenge des Blutzuckers, also auch die absolute Zuckervermehrung, annähernd berechnen.

Um sicher zu sein, daß das Organ während des Versuches nicht etwa allmählich abstarb, sondern sich in einem Gleichgewicht seiner Lebenstätigkeit befand, habe ich regelmäßig in gewissen Zeitabständen, und besonders vor und nach Anwendung differenter Mittel, die Sauerstoffatmung der Leber gemessen. Das geschah einfach auf die Weise daß der O_2-Gehalt des zufließenden arteriellen und der des abfließenden venösen Blutes gleichzeitig bestimmt wurde. Die Differenz beider Werte brauchte dann nur mit der in der Zeiteinheit — etwa 1 Minute — durchgeflossenen Blutmenge multipliziert zu werden, um den O_2-Verbrauch in derselben Zeitspanne zu ergeben. —

Über den Gaswechsel der Leber ist sehr wenig bekannt. In der zitierten Arbeit von Iwanow[1]) findet sich ein Hinweis auf eine alte Angabe Quinquauds, nach dessen Schätzung 100 g Leber in

1) l. c. S. 21.

3 Stunden 10 ccm O_2 verbrauchen. Das Referat einer mir nicht zugänglichen Arbeit von Lussana[1]) enthält keine Zahlen, sondern nur die auffallende Angabe, daß die Leber von Hungertieren faßt gar keinen, die von Normaltieren dagegen reichlich O_2 verbrauche. Battelli und Stern[2]) arbeiteten mit Leberbrei, der in Salzlösung suspendiert war, also unter sehr abweichenden Bedingungen, und erhielten Resultate, die den meinigen nicht gut vergleichbar sind[3]).

In meinen Versuchen verschwanden pro 100 g Leber bei 38—39 Grad 1,5—2,4 ccm O_2 in der Minute, also etwa 30 mal so viel als bei Quinquaud.

Die absolute Größe des Gaswechsels ist abhängig von der Zirkulationsunterbrechung vor Einleitung der künstlichen Durchblutung; dauert die Unterbrechung über 20—30 Minuten und sorgt man nicht rechtzeitig für starke Abkühlung des Organs, so ist der O_2-Umsatz wesentlich niedriger, als man erwarten konnte. Wird dagegen die Leber sofort nach der Isolierung auf Eis gelegt, so verbraucht sie noch nach 2—3 Tagen, auf Körpertemperatur gebracht, etwa die Hälfte der Anfangsgröße.

Gleichgültig für den Gaswechsel ist es, ob das Blut durch die V. portae hinein und aus der Cava heraus, oder umgekehrt geleitet wird. —

In meinen Versuchen blieb der O_2-Verbrauch in 3—4 Stunden annähernd konstant, soweit er nicht künstlich heiabgedrückt wurde; ich war also sicher, an einem lebenden Organ unter ziemlich konstanten Bedingungen zu arbeiten.

III.

Bemerkungen über den Sauerstoffverbrauch.

Durch eine Reihe von Eingriffen läßt sich nun die O_2-Atmung der Leber künstlich herabdrücken.

Wie aus den Versuchsprotokollen hervorgeht, nimmt sie beträchlich ab, wenn die Temperatur des einströmenden Blutes um etwa 8—10 Grad erniedrigt wird. Die Abnahme des O_2-Verbrauches war sehr deutlich daran zu erkennen, daß der Farbenunterschied zwischen dem

1) Archivio di fisiologia 7, S. 445 (ref. Malys Jahresberichte 1905. S. 522) L. hat anscheinend mit Leberbrei gearbeitet.

2) „Methoden zur Bestimmung der Atmung tierischer Gewebe“ in Abderhaldens Handb. der biochem. Arbeitsmethoden. Bd. III. S. 460ff.

3) Aus der Heidelberger Mediz. Klinik erscheint nächstens in Pflügers Arch. Bd. 147, eine Arbeit von Herrn Usui über die Atmung von Leberstückchen, wie Herr Dr. Warburg mir freundlichst mitteilte.

arteriellen und venösen Blut abnahm, das venöse Blut also hell wurde. In einigen Versuchen ergaben dann O_2-Bestimmungen, daß der Verbrauch auf etwa 40 Proz. der Norm gesunken war.

Meist, aber nicht immer, ging der O_2-Verbrauch nach Erwärmung des Blutes auf Körpertemperatur auf die ursprüngliche Höhe zürück.

1,4 $BaCl_2$ in isotonischer Lösung zu etwa 275 Blut zugesetzt hemmte teilweise reversibel um etwa 75 Proz., 0,6 g $MgCl_2$ (ebenfalls in isotonischer Lösung) auf 300 Blut um ca. 60 Proz.

Formol, arsenige Säure und Blausäure hemmten schon in kleinen Dosen beträchtlich; mehrfach, wie aus den Protokollen zu ersehen ist, um etwa 90 Proz.; — Chinin (meist etwa 0,1 Chinin mur. auf 200 ccm Blut) hatte keine deutliche, jedenfalls keine erhebliche Wirkung. Ganz unbeeinflußt schien der Gaswechsel bei Zusatz von Zucker und Fett (Ölemulsion mit Gummi arab.) zu bleiben. Die Fettversuche sind in den Protokollen nicht angeführt, weil sie sonst kein wesentliches Interesse haben.

Besondere Berücksichtigung verdient dagegen der Einfluß des Adrenalins auf den Gaswechsel der isolierten Leber. Zusatz von 1 mgr Adrenalin pro 300 ccm Blut hat regelmäßig zur Folge, daß nach wenigen Minuten die Zirkulation sehr stark verlangsamt wird und das Blut, das vorher im Strahle floß, jetzt langsam und vollständig reduziert aus der venösen Kanüle heraustropft — die bekannte Gefäßwirkung des Adrenalins. Mißt man jetzt den O_2-Verbrauch, so findet man ihn stark herabgesetzt bei vollständigor Reduktion des Hämoglobins. Offenbar ist durch die Gefäßverengerung die O_2-Zufuhr gehemmt. Nach einigen weiteren Minuten sieht man oft das venöse Blut heller werden und schließlich hellrot aus der venösen Kanüle tropfen. Messungen des O_2-Umsatzes ergeben wieder sehr geringe Werte; jetzt wird also genügend O_2 im Blut zugeführt, aber die Ausnutzung ist ungenügend. Im Laufe von etwa 15 Minuten steigt die Zirkulationsgeschwindigkeit wieder an, und der O_2-Verbrauch kann die ursprüngliche Höhe erreichen. Nach vorhergegangener Blausäurevergiftung ist die Gefäßwirkung des Adrenalins schwach ausgeprägt und kann gänzlich fehlen (Versuch Nr. 1, 12, 14), einmal auch nach Formol (Versuch Nr. 4). Nie kam eine Oxydationshemmung ohne Gefäßwirkung vor. —

Zusatz von NH_3 zum Blut schien einmal die Oxydation zu steigern, war aber meist ohne Einfluß.

IV.

Aus den angeführten Untersuchungen von Kraus, Embden und Grube geht hervor, daß beim Beginn der Durchleitung das durchströmende Blut wesentlich zuckerreicher wird. Dieselbe Erscheinung konnte ich auch beobachten. In allen Versuchen, in denen der Zuckergehalt des Blutes vorher bestimmt worden war, finden sich nach 10—20 Minuten langer Durchleitung wesentlich höhere Zuckerwerte.

Z. B.

Versuch	Nr. 1:	vorher	1,5	pro	Mille;	nach	10	Min.	3,4	pro	Mille Zucker
„	„ 11:	„	1,5	„	„ ;	„	18	„	2,9	„	„ „
„	„ 7:	„	0,6	„	„ ;	„	10	„	1,1	„	„ „
„	„ 8:	„	0,0	„	„ ;	„	15	„	2,4	„	„ „

Etwa 15—30 Minuten nach Beginn der Durchleitung hört diese Zuckeranreicherung auf; der Zuckerspiegel bleibt jetzt entweder dauernd auf gleicher Höhe, oder aber — und das war in meinen Versuchen das häufigere — er sinkt lansam und kontinuierlich ab·

Z. B. Unveränderter Zuckerspiegel

Versuch	Nr. 17:	4,7	pro	Mille;	nach	90	Min.	4,8	pro	Mille Zucker
„	„ 4:	3,4	„	„ ;	„	38	„	3,4	„	„ „
„	„ 19:	6,1	„	„ ;	„	80	„	6,3	„	„ „
„	„ 14:	8,7	„	„ ;	„	115	„	8,6	„	„ „

Absinken des Zuckerspiegels

Versuch	Nr. 13:	3,1	pro	Mille;	nach	115	Min.	2,3	pro	Mille Zucker
„	„ 18:	3,2	„	„ ;	„	65	„	2,1	„	„ „
„	„ 1:	3,2	„	„ ;	„	77	„	1,9	„	„ „
„	„ 11;	2,9	„	„ ;	„	95	„	1,9	„	„ „

Ein deutliches Ansteigen des Zuckerspiegels nach dem initialen fand sich nur in 2 Versuchen: in dem einen (Nr. 10) wohl infolge der dazwischen liegenden Zirkulationsstörung — ich komme auf diesen Punkt weiter unten zurück; im zweiten (von 2,9 auf 3,7 pro Mille) (Nr. 9) läßt sich wohl zwanglos annehmen, daß bei Entnahme der ersten Zuckerprobe die initiale Zuckerbildung noch nicht zum Abschluß gekommen war.

Um das Absinken des Zuckerspiegels zu erklären, liegt es wohl am nächsten anzunehmen, daß Glykogen aus dem Blutzucker gebildet

worden ist, da ja Grube[1]) und andere, neuerdings noch Parnas und Bär[2]) Glykogenansatz aus Zucker in der durchbluteten Schildkrötenleber gesehen haben. — Da ich keine Glykogenbestimmungen gemacht habe, will ich nur kurz auf diese Möglichkeit hinweisen.

Die Zuckerbildung in der isolierten Leber, die Claude Bernard fand und Pavy für eine Absterbeerscheinung hielt, kommt also zum Stillstand, wenn die Leber mit zucker- und O_2-haltigem Blut gespeist wird. Das ist wichtig für die Beurteilung der weiter zu besprechenden Verschiebungen des Zuckerspiegels.

V.

Wenn man bei konstantem oder sinkendem Zuckergehalt des Blutes die Temperatur des einströmenden Blutes um etwa 10 Grad in etwa 15 Minuten abkühlt, so findet sich oft ein deutliches Ansteigen des Zuckerspiegels. Auch Begießen der Leber mit Ringer- oder 0,9 proz. NaCl-Lösung von Zimmertemperatur hatte manchmal (z. B. Versuch Nr. 7) denselben Erfolg. Läßt man nun wieder körperwarme Lösung einströmen, so hört die Zuckeranreicherung wieder auf.

Vers. Nr. 4: 3,4 pro Mille; Abkühlung auf 32 Grad — 4,5 pro Mille Zuck.
„ „ 6: 0,8 „ „ ; „ „ 27 „ 1,7 „ „ „
„ „ 7: 1,3 „ „ ; „ „ 26 „ 1,9 „ „ „

In einem Versuch (Nr. 5) war nur ein sehr geringer Ausschlag zu bemerken. Wurden vorher andere zuckertreibende Agenzien angewandt, so war die Kältewirkung schwach (Versuch Nr. 9) oder fehlte ganz (Versuch Nr. 10 und 13).

VI.

In ähnlicher Weise zuckertreibend wie Abkühlung wirkte Hemmung der Sauerstoffzufuhr auf die Leber. Diese Hemmung erreichte ich einfach in der Weise, daß ich das venöse Blut nicht mit Luft schüttelte, wie sonst, sondern O_2-arm wieder in den Blutrezipienten goß. Ganz wird die O_2-Zufuhr auf diese Weise nicht unterdrückt, das einströmende Blut ist immer noch etwas heller als das abfließende, da es ja mit Luft in Berührung kommt; aber bis auf $1/5$ und weniger der Norm läßt sich die O_2-Versorgung, und damit auch der O_2-Verbrauch, unschwer vermindern.

1) l. c.

2) „Über Zuckerabbau und Zuckeraufbau im tier. Organismus". Biochem. Zeitschr. 41. S. 386.

Macht man in dieser Periode des O_2-Hungers mehrere Zuckerbestimmungen im Blut, so findet man meist schon nach 5—10 Min. vermehrten Zuckergehalt und gewinnt den Eindruck, daß er kontinuierlich ansteigt (z. B. Versuch 19). Wird wieder O_2 zugeführt, so hört die Zuckeranreicherung auf; zuweilen findet man auch jetzt noch eine geringe Steigerung des Zuckergehaltes (z. B. Versuch 17), die wohl als Nachwirkung des O_2-Mangels aufzufassen ist. — Allzulange darf man die Leber nicht ohne O_2 lassen (bei Körpertemperatur!), weil nach richtigem O_2-Hunger über 20 Minuten hinaus die Oxydationsprozesse zuweilen irreversibel herabgedrückt sind. In 15—25 Min. erhält man oft schon ganz beträchtliche Ausschläge: 0,3—0,7 g Zucker im ganzen, bzw. eine Vermehrung des Zuckergehalts um 0,6—1,8 pro Mille.

Beispiele:

Versuch Nr. 13: vorher 2,3 pro Mille Zucker; nach 10 Min. O_2-Hunger 3,5 pro Mille; nachher 3,5 pro Mille.

Versuch Nr. 14: vorher 8,6 pro Mille Zucker; nach 11 Min. O_2-Hunger 9,9 propMille; nachher 10,0 pro Mille.

Versuch Nr. 18: vorher 2,1 pro Mille Zucker; nach 7 Min. O_2-Hunger 2,7 pro Mille; nach 16 Min. 3,0 pro Mille; nachher 3,0 pro Mille[1]).

Versuch Nr. 19: vorher 6,3 pro Mille Zucker; nach 10 Min. O_2-Hunger 6,8 pro Mille; nach 28 Min. O_2-Hunger 8,4 pro Mille; nachher 8,8 pro Mille.

In Versuch Nr. 17 stieg der Zuckergehalt des Blutes *während* des 9 Min. langen O_2-Mangels nicht, war aber *nachher* um 1,3 pro Mille erhöht. — 2 weitere Versuche gaben noch deutlich positiven Ausschlag *während* des O_2-Mangels; 1 Versuch verlief ganz negativ, vielleicht, weil es sich um ein Hungertier mit wahrscheinlich glykogenarmer Leber handelte.

Auch nach einfacher Unterbrechung der Zirkulation konnte eine Zuckeranreicherung im Blut festgestellt werden; so fanden sich im Versuch Nr. 10 vorher 2,4 pro Mille Zucker, nach der Unterbrechung aber 3,1 pro Mille. — Wahrscheinlich läßt sich auf Grund des Gesagten die oben auf S. 6 besprochene Zuckermobilisierung im Beginn der Durchblutung dadurch erklären, daß ja beim Isolieren des Organs die Zirkulation mindestens 1/4 Stunde lang stockt.

In guter Übereinstimmung mit der zuckertreibenden Wirkung des O_2-Mangels steht es, daß ein Gift, welches exquisit die Oxydationsprozesse hemmt, nämlich die Blausäure, in meinen Versuchen eine ganz analoge Wirkung auf die Zuckermobilisierung hatte.

1) Eine 2. Periode des O_2-Mangels in diesem Versuch war *ohne* Wirkung.

1—3 ccm $\frac{n}{20}$ HCN auf 200—400 ccm Blut genügten, um eine rasche beträchtliche Zuckeranreicherung im Blut hervorzurufen; gleichzeitig sank der Gaswechsel, gemessen am O_2-Verbrauch, stark ab.

Beispiele:

Versuch Nr. 11: vorher 1,9 pro Mille; nach HCN 2,9 pro Mille Zucker
„ „ 14: „ 10,0 „ „ ; „ 11,6 „ „ „ (ca.
„ „ 12: „ 4,3 „ „ ; „ 4,9 „ „ „ [0,6 g)

Diese Versuche bestätigen die Annahme, daß Hemmung der Oxydationen zuckertreibend auf die Leber wirkt. Nach den Versuchen mit Einleiten von venösem Blut könnte man ja daran denken, daß nicht das Fehlen des O_2, sondern der Überschuß von CO_2 die Ursache wäre. Da aber Blausäure auch die CO_2-Bildung hemmt, so fällt der letztere Erklärungsversuch.

VII.

Stärker als mit den bisher besprochenen Agenzien ließ sich der Leberzucker durch Adrenalin mobilisieren. Setzt man nämlich 1 mg Adrenalin zum speisenden Blut, so findet sich regelmäßig neben der schon besprochenen (Seite 5) Wirkung auf Zirkulation und Gaswechsel eine erhebliche Vermehrung des Blutzuckers und zwar bis zu 1 g. — Diese Adrenalinwirkung fehlte nur dann bisweilen, wenn vorher schon andere zuckertreibende Mittel angewandt worden waren (Versuche Nr. 7 und 14), kam aber dazwischen auch dann noch zur Geltung. Die Zuckeranreicherung erfolgte rasch; nach 5 bis 10 Minunten war sie im Gesamtblut deutlich; nach 15—25 Minuten klang sie etwa gleichzeitig mit dem Vergehen der Stromverlangsamung und der Oxydationshemmung wieder ab.

Beispiele:

Versuch	Zuckergehalt vor	nach Adrenalin
Nr. 4	4,3 pro Mille	6,4 pro Mille
Nr. 9	3,7 „ „	4,1 „ „
Nr. 10	3,1 „ „	4,1 „ „
Nr. 11	3,6 „ „	5,3 „ „
Nr. 13	3,4 „ „	4,1 „ „
Nr. 19	8,8 „ „	10,4 „ „

Die Tatsache, daß Adrenalin ähnlich dem Zuckerstich das Leberglykogen zum Verschwinden bringt und den Blutzucker anreichert, ist ja nach zahlreichen Untersuchungen am lebenden Tier schon bekannt. Ich will hier nur hervorheben, daß diese Wirkung sich regelmäßig auch

an der isolierten Leber, also nach Ausschaltung des zentralen Nervensystems, hervorrufen läßt.

Es liegt nun sehr nahe, anzunehmen, daß diese zuckertreibende Wirkung weiter nichts ist, als das Resultat der durchs Adrenalin bedingten Hemmuug, der O_2-Versorgung. Doch habe ich 2 Versuche, die es vorläufig noch nicht gestatten, diesen Schluß zu ziehen. In den Versuchen Nr. 1 und 4 wirkte das Adrenalin nach vorangegangener Vergiftung mit HCN bezw. Formol nicht merklich auf die Zirkulation und die Oxydationen, schien aber trotzdem den Blutzucker anzureichern.

Umgekehrt darf man auch nicht glauben, daß alle Substanzen, die den Gaswechsel der Leber hemmen, auch Zucker mobilisieren müßten. Durch $BaCl_2$, $MgCl_2$, besonders aber As_2O_3 und Formalin[1]) wird der Stoffwechsel der Leber intensiv gehemmt, ohne daß der Zuckerspiegel steigt. Aus bisher unaufgeklärten Ursachen waren die nach der As_2O_3-Vergiftung entnommenen Blutproben sogar mehrfach auffallend zuckerarm.

VIII.

Folgerungen.

Es hat sich also ergeben, daß Adrenalin, verminderte O_2-Zufuhr, Blausäure und Abkühlung zuckermobilisierend auf die isolierte Leber wirken, d. h. die vorher keinen Zucker produzierende Leber veranlassen in ganz beträchtlicher Menge das sie durchfließende Blut mit Zucker anzureichern. Dieselben Faktoren vermögen — wie bekannt — am lebenden Tier Hyperglykämien und konsekutive Glykosurien hervorzurufen: die Adrenalinglykosurie[2]), die Glykosurie bei Erstickung[3]), die Glykosurie durch Asphyxie erzeugende Gifte[4]), (CO, Strychnin, Morphin usw.) — wenn die Blausäure[5]) am lebenden Tier gewöhnlich keine Glykosurie macht, so liegt das wohl an ihrer rasch tödlichen Wirkung —, endlich die Abkühlung, die nach Lüthje's[6])

1) Vergl. die einschlägigen Versuchsprotokolle.

2) Blum, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 71. S. 146 und Pflügers Arch. Bd. 90. S. 617.

3) R. Boehm, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 8. S. 99. Araki, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 15. S. 355 u. Bd. 19. S. 422. u. a.

4) Eine Zusammenstellung findet sich bei Loewi: „Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluß auf den Stoffwechsel“ in Noordens Handb. der Pathol. des Stoffwechsels. Bd. 2. S. 663 ff. Berlin 1907.

5) Frerichs („Über den Diabetes“ Berlin 1884. S. 30) sah Glykosurie in einem Fall von KCN-Vergiftung.

6) „Über den Einfluß der Außentemperatur auf die Größe der Zuckerausscheidung.“ 22. Kongreß f. inn. Med. 1905. S. 268.

Beobachtungen die diabetische Glykosurie steigert und nach Embden, Lüthje und Liefmann [1]) am gesunden Tier den Blutzuckergehalt vermehrt. Meine Versuche stimmen also gut zu der Auffassung, daß der Angelpunkt der genannten Glykosurien die vermehrte Zuckerbildung in der Leber ist. Sie zeigen ferner — und das scheint mir wichtiger — daß diese vermehrte Zuckerbildnng unter Einfluß der genannten Faktoren auch ohne das zentrale Nervensystem, das sonst gern zur Erklärung herangezogen wird, zustande kommen kann.

Sie machen es weiter verständlich, warum in den Cl. Bernardschen Versuchen die Zuckerbildung nur an der Leber des getöteten, nicht aber des lebenden Tieres nachweisbar war. Wie bekannt, hat ja dieser Umstand zu der Annahme geführt, die Zuckerbildung in der Leber sei ein krankhafter oder postmortaler Vorgang (Pavy). Daß die Leber lebte, ist in meinen Versuchen wohl durch die O_2-Atmung sichergestellt. Daß aber bei Bernard erst nach dem Tode des Tieres beträchtlich Zucker gebildet wurde, kann sehr wohl mit dem Aufhören der Zirkulation, also auch der O_2-Zufuhr zusammenhängen. — Verständlich unter diesem Gesichtspunkt werden auch die Versuche von Slosse [2]) der im lebenden Tier das Leberglykogen nach Unterbindung der Splanchnikusarterien (Aa coeliaca u. mesentericae) verschwinden sah. Vielleicht läßt sich auch der glykosurische Effekt der Splanchnikusreizung durch Hemmung der arteriellen Blutzufuhr erklären, eine Möglichkeit, die schon Macleod [3]) in Betracht gezogen hat.

Bang, Ljungdahl und Bohm [4]) fanden nach Anwendung zuckertreibender Mittel, u. a. auch nach dem Erstickungstode bei Kaninchen, daß die nachher isolierte und zerhackte Leber Glykogen rascher zersetzte, als die Lebern von schnell getöteten Kontrolltieren. In ausgedehnten Untersuchungen hat dann Lesser den Nachweis geführt, daß Ringelwürmer [5]), Frösche [6]) und quergestreifte Warm-

1) „Über den Einfluß der Außentemperatur auf den Blutzuckergehalt." Hofmeisters Beiträge. Bd. 10. S. 265.

2) „Die künstliche Verarmung der Leber an Glykogen." Arch. f. Physiol. 1890. Suppl. S. 162.

3) Proceed. Amer. Soc. Biol. Chemists. Bd. 1. S. 102 (refer. Malys Jahresberichte 1908. S. 780).

4) „Untersuchungen über den Glykogenumsatz der Kaninchenleber". Hofmeisters Beiträge. Bd. 9. S. 408 u. Bd. 10. S. 1 u. 312.

5) Zeitschr. f. Biol. Bd. 53. S. 533; Bd. 54. S. 1.

6) Daselbst. Bd. 56. S. 467. „Das Verhalten des Glykogens der Frösche bei Anoxybiose und Restitution."

blütermuskeln [1]) bei vollständiger Entziehung von Sauerstoff ihr Gesamtglykogen in beschleunigtem Maße verlieren. In einem zusammenfassenden Vortrage [2]) folgert Lesser daraus, daß „der Sauerstoffdruck in der Zelle als eine Art Regulator des Zuckerstoffwechsels" erscheine.

Meine Resultate sind mit denen der angeführten Autoren — auch abgesehen von methodischen Verschiedenheiten — nicht ohne weiteres vergleichbar, denn es fehlt zunächst der Beweis, daß Glykogenschwund und Zuckerbildung quantitativ wie qualitativ ein und dasselbe sind. Einerseits lassen die alten, noch nicht definitiv widerlegten, Befunde Seegen's [3]), ebenso die neueren Embden's [4]), der in der praktisch glykogen*freien* durchbluteten Leber noch deutliche Zuckerbildung feststellte, die Möglichkeit offen, daß auch in der Leber der Zucker nicht nur aus Glykogen zu entstehen brauchte. Andererseits haben Weinland [5]) bei Askariden und Lesser [6]) am Regenwurm in der Anoxybiose gefunden, daß mit dem Glykogenschwund flüchtige Fettsäuren entstehen. In der Anoxybiose ist die Glykogenspaltung offenbar ein Prozeß, der Energie liefert, während die Glykogenolyse in der Leber energetisch wohl keine Rolle spielt. — Glykogenschwund und Zuckerbildung brauchen also garnicht parallel zu gehen, trotzdem ist es durchaus *möglich*, daß es sich in beiden Fällen um wesensgleiche Prozesse handelt.

Sollte es weiterhin erweisen, daß die Leber auch in situ auf O_2-Mangel mit Zuckerbildung reagiert, so gewinnt die Blutversorgung der Leber eine physiologische Bedeutung für den Zuckerstoffwechsel. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß die Blutzufuhr zur Leber und damit auch die O_2-Versorgung bedeutenden Schwankungen unterworfen ist: sie muß gering sein bei innervierten Splanchnikusgefäßen, wie z. B. bei Muskelarbeit, groß dagegen bei reichlicher Durchblutung der Abdominalorgane, wie während der Verdauung. Reichliche O_2-Zufuhr bei der Verdauung würde danach zur Retention von Zucker, mangelhafte O_2-Versorgung — bei Muskelarbeit — zu Zuckerabgabe führen.

1) Nicht im Druck; die Angabe verdanke ich einer mündlichen Mitteilung Herrn Lessers.

2) „Das Leben ohne Sauerstoff." Med. Klin. 1912. Nr. 11.

3) Vgl. Seegen, „Der Diabetes mellitus". Berlin 1893. S. 13 ff.

4) l. c. Hofmeisters Beiträge. Bd. 6.

5) „Über den Glykogengehalt einiger Würmer." Zeitschr. f. Biol. Bd. 14. S. 19 u. Bd. 42.

6) l. c.

Methodik.

Die Versuchstiere (Kaninchen) wurden ohne Narkose aus der mit einer Kanüle versehenen Carotis entblutet; gleichzeitig floß durch eine Kanüle in die Jugularis körperwarme, mit 0,1—0,5 Proz. Traubenzucker versetzte Ringerlösung nach, bis das aus der Carotis ausfließende Blut sehr hell wurde und die Erstickungskrämpfe vorüber waren. Während das Herz noch schlug, wurde dann die Leber freigelegt, Kanülen in die V. portae und die V. cava infer. (unterhalb der Leber, eingebunden, die V. cara oberhalb des Zwerchfells, die A. hepatica und sonstige Gefäße unterbunden, das Zwerchfell durchtrennt, abgebunden, die Leber mit der Schere vorsichtig von ihren sonstigen Verbindungen gelöst und in den Wärmekasten gebracht. Unterdessen wurde das Blut durch Schütteln defibriniert, durch Gaze geseiht, dann mit dem Blut, das am Tage vorher von einem zweiten Tiere in gleicher Weise gewonnen war, vereinigt, in das Glasreservoir des Durchströmungsapparates gebracht und dort auf Körpertemperatur erwärmt. Im ganzen hatte ich jedesmal etwa 300—500 ccm einer Blutsuspension von 20—30 Proz. Hb-Gehalt zur Verfügung. Der „Durchströmungsapparat" war sehr einfach: er bestand aus einem doppelwandigen Wärmekasten mit abhebbarem Glasdeckel — in diesem lag die Leber auf einer Porzellanschale in etwas Ringerlösung —, und einem großen Wasserbade[1]) (von 40 Grad), in dem eine große, etwas abgeplattete Glaskugel — das Blutreservoir — schwamm[2]). Aus der Glaskugel führte ein Glasrohr das Blut durch das Wasserbad nach außen und in den Wärmekasten der Leber (bzw. der V. portae). Durch einen Glashahn konnte der Zufluß zur Leber reguliert werden, durch ein T-förmiges Abflußrohr Blut zur O_2-Bestimmung abgelassen werden. Die in der V. cava steckende Kanüle führte das venöse Blut in ein Glasrohr und durch dieses aus dem Wärmekasten heraus. Hier wurden wieder die Proben zur O_2-Bestimmung entnommen; im übrigen wurde das abfließende Blut in einem großen Glaskolben aufgefangen, durch Schütteln mit O_2 gesättigt und durch eine Schicht Glaswolle hindurch in die obere Öffnung des Blutreservoirs zurückgegossen. Die Höhendifferenz zwischen dem Blutspiegel im Reservoir und der Ausflußstelle war dank der Schwimmvorrichtung konstant und betrug annähernd 20 cm. Die Durchlaufsgeschwindigkeit wurde absichtlich nicht selten verändert, aber immer so eingestellt, daß das abfließende reduzierte Blut noch beträchtlich O_2 enthielt, so daß kein O_2-Mangel eintreten konnte.

Sauerstoffbestimmung.

Die Blutproben wurden in kleinen (etwa 4 ccm fassenden) Gläschen unter möglichstem Luftabschluß aufgefangen (ich ließ immer reichlich überlaufen), die Gläschen dicht verschlossen und in Schnee (zur Vermeidung von Bakterienentwickelung) gestellt. Den O_2-Gehalt bestimmte ich meist mehrere Stunden nach der Entnahme nach der bekannten, von Warburg[3]) modifizierten Haldane-Barkroftschen Methode. Ich entwickelte also

1) Wärmekasten und Wasserbad sind schon vor etwa 20 Jahren von Prof. Kobert zu Durchblutungszwecken benutzt und von Thomson in seiner Dissertation (Dorpat 1891) beschrieben worden.

2) Ein schwimmendes Blutreservoir benutzte ich, um konstanten Druck zu haben.

3) Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 69 S. 452 und Bd. 70 S. 423.

nicht den O_2 mit Ferricyanid, sondern bestimmte die beim Schütteln mit Luft aufgenommene O_2-Menge, also den Grad der Reduktion. Es kamen immer 3 ccm Blut zur Bestimmung zu 3 ccm Saponin-Ammoniaklösung; das Volumen der Schüttelgefäße betrug 33 ccm, nach Abzug der Füllung also 27 ccm. Abgelesen wurde bei 13—18 Grad. — Die Geschwindigkeit der Durchströmung wurde meist so reguliert, daß die Ausschläge der Sauerstoffbestimmungen 25—50 mm H_2O-Druck betrugen. Da die Ablesungen auf etwa 3 mm H_2 genau sind, so erreicht der prozentische Fehler der Methode kaum 10 Proz. vom Wert. Trotzdem finden sich in den Versuchsprotokollen oft viel größere Schwankungen für den normalen O_2-Verbrauch. Das liegt, wie mir scheint, im wesentlichen an der Zirkulationsgeschwindigkeit, die absichtlich variiert wurde. Im großen und ganzen ist der O_2-Verbrauch unabhängig von der Geschwindigkeit, mit der das Blut durchläuft, so lange das ausfließende venöse Blut noch nicht vollständig reduzirt ist. Doch sieht man nicht selten bei Beschleunigung des Blutstromes einen anscheinend größeren O_2-Verbrauch, bei Verlangsamung einen geringeren, wenn auch diese Schwankungen nie annähernd proportional der Zirkulationsgröße waren. Ich glaube sie am einfachsten so erklären zu können, daß bei langsamer Durchblutung eine partielle Blutstagnation stattfand. Wurde der Blutstrom beschleunigt, so wurde wohl das stagnierende, stark reduzierte Blut wieder ausgewaschen und die O_2-Bestimmung ergab dann natürlich eine größere Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut, als sie dem tatsächlichen O_2-Verbrauch des betreffenden Zeitabschnittes entsprach. Bei gleichbleibender Zirkulationsgröße habe ich oft stundenlang dieselben O_2-Werte bekommen. Sehr schnell durchzuleiten, ist technisch unbequem; man erhält dann außerdem kleine O_2-Ausschläge, die mit einem prozentisch hohen Fehler behaftet sind.

Ein weiterer Fehler kommt dadurch zustande, daß oft etwas Blut (venöses!) durch kleine Läsionen der Leberoberfläche, bzw. nicht ordentlich unterbundene Gefäße durchsickert und deswegen bei der Berechnung der Zirkulationsgröße unberücksichtigt bleibt. Doch ist dieser Fehler nicht groß, höchstens 5 Proz, vom Wert, konnte also vernachlässigt werden. Bei vorsichtigem Präparieren kann man ihn ganz vermeiden. Ebenso glaube ich nicht, daß Bakterienentwickelung in meinen Versuchen die O_2-Resultate merklich beeinflußt hat. Das Blut war natürlich nicht steril, aber der O_2-Umsatz einer Leber ist von einer ganz anderen Größenordnung als der von einigen Blutkocken. Da die O_2-Bestimmungen meist mehrere Stunden nach dem Versuch gemacht wurden, so konnte der O_2-Gehalt der aufgehobenen Blutproben sich allerdings durch Bakterienentwickelung ändern. Aber erstens kamen die Proben bald nach der Entnahme in Schnee und zweitens arbeitete ich ja immer mit Differenzbestimmungen (O_2-Defizit des venösen minus dem des arteriellen Blutes), wodurch der event. Bakterienfehler aufgehoben wird.

Als weitere Fehlermöglichkeiten sind in Betracht zu ziehen Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Zirkulationsgröße und Schwankungen der Temperatur des einströmenden Blutes. Da sich die Blutsuspension beim Schütteln mit Luft abkühlte, kamen trotz Vorwärmung im Wasserbade Schwankungen von 2 Grad vor.

Daß der O_2-Verbrauch dauernd geschädigt wird, wenn, namentlich bei

Körpertemperatur, die Zirkulation längere Zeit unterbrochen wird, wie z. B. dann, wenn das Isolieren der Leber lange dauert, habe ich schon erwähnt.

Berücksichtigt man diese vielen Fehlerquellen, so wird man sich nicht darüber wundern, daß sowohl im Einzelversuch, als auch beim Vergleich des O_2-Verbrauchs der Versuche untereinander — bezogen auf 100 g Lebergewicht[1]) beträchtliche Schwankungen und Differenzen der O_2-Größe des Gaswechsels zum Ausdruck kommen. Nach Ausschluß notorisch fehlerhafter Versuche haben 100 g Lebersubstanz 1,5 bis 2,4 ccm, im Mittel etwa 1,9 ccm O_2 pro Minute bei durchschnittlich 38 Grad aufgenommen.

Blutzuckerbestimmung.

Die Proben — immer je 5 ccm — wurden von Zeit zu Zeit einer größeren Menge (ca. 200 ccm) des abgeflossenen Blutes entnommen und in einen kalten Raum gebracht, wo sie bis zur Bestimmung blieben. Ich kann es nicht ganz ausschließen, daß sich beim mehrere Stunden langen Stehen (im Frühjahr stieg die Temperatur des Raumes zuweilen auf 8 Grad) der Zuckergehalt etwas änderte; ich habe daher in einem Versuche mit Doppelbestimmungen gearbeitet, von denen eine sofort verarbeitet wurde, die andere 6—8 Stunden stand; es ergab sich, daß einige Proben, die gestanden haben etwas zuckerreicher waren (während sonst gleichzeitig angesetzte Bestimmungen sehr gut untereinander übereinstimmten), doch wurde dadurch das Resultat des Versuchs gar nicht beeinflußt. Enteiweißt wurde nach Michaelis und Rona[2]), Moeckel und Frank[3]) (8—10 ccm Eisenhydroxydlsöung, Seignettesalz, auffüllen auf 100 ccm); in 50 ccm des Filtrats wurde dann der Zucker nach Bertrand[4]) bestimmt. Der Titer der Permanganatlösung war: 10 ccm Permang. = 60,3 bzw. 68 mg Cu.

Da ich mich also auf Reduktionsbestimmungen beschränkte, dürfte ich eigentlich nur von Veränderungen der Reduktionskraft des Blutes sprechen, nicht eigentlich von Schwankungen des Zuckergehaltes. Es liegt aber wohl kein Grund vor, daran zu zweifeln, daß durch die Reduktion tatsächlich der Gehalt an Traubenzucker gemessen wurde.

Wie oben erwähnt, ist beim Entbluten der Versuchstiere mit Ringerlösung nachgespült worden. Schon bei einfacher Entblutung, besonders aber beim Durchspülen des Gefäßsystems, findet man meist, daß Blut bzw. die Spülungsflüssigkeit mit Zucker angereichert wird. Wahrscheinlich hatte ich es also bei den eigentlichen Versuchen mit Lebern zu tun, die einen Teil ihres Glykogens bereits in Form von Zucker abgegeben haben, also glykogenarm waren. Um so beweisender scheinen mir daher die Ausschläge der Zuckerbildung, die ich erhielt.

---

1) Auch das Lebergewicht ist eine sehr unsichere, von Glykogengehalt und namentlich, wie ich mich oft überzeugen konnte, von der Blutfüllung abhängige Größe.

2) Biochem. Ztschr. Bd. 7 S. 329 u. Bd. 13 S. 921.

3) „Ein einfaches Verfahren der Blutzuckerbestimmung." Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 65. S. 323.

4) Abderhalden, Handb. der Biochem. Arbeitsmethoden. Bd. II. S. 181.

Versuchsprotokolle.

Ich habe nur die im Text verwerteten Protokolle wiedergegeben. Die weggelasenen Versuche sind in gleichem Sinne ausgefallen, bieten aber kein besonderes Interesse. Durch Zusatz von fein emulgiertem Fett ließ sich die Zuckerbildung nicht anregen.

Nr. 1.

17. I. 1912. Kaninchen von 2100 g; Leber 100 g; 450 ccm Blut.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Min. in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permangat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
10,15	—	Beginn der Durchblutung	—	—	
10,48	1,6		2,8	3,2	
11,05	1,3		—	—	
11,35	1,3		—	—	Im Lauf einer Stunde sickerten etwa 100 bis 120 ccm Blut durch die Oberfläche der Leber durch.
11,45	—	8 ccm $\frac{N}{10}$ NH_3-Lösg. zuges.	—	—	
11,53	,1		—	—	
11,58	—	12 „ „ „ „ „	—	—	
12,05	1,9		1,7	1,9	
12,20	—	10 „ „ „ „ „	—	—	
12,27	1,6		—	—	175 ccm des Blutes der Zirkulation entzogen.
12,38	—	1,1 ccm $\frac{n}{20}$ HCN zugesetzt	—	—	
12,55	0,6		—	—	
1,—	—		2,5	2,9	
1,07	—	0,1 mg Adrenalin	—	—	Keine Einwirkung auf die Zirkulation. —
1,15	—	0,5 „ „	—	—	
1,23	—	0,5 „ „	—	—	Mäßige Stromverlaugsamung.
1,35	0,6		4,8	5,7	

Die Zwischenflüssigkeit reagierte trotz des NH_3-Zusatzes gegen Phenolphthalein und Methylorange nicht alkalisch.

Resultat. Deutliches Absinken des Blutzuckergehaltes im Lauf der ersten 2 Stunden. HCN steigert um 1 pro Mille. Bei mäßiger Gefäßwirkung wirkte Adrenalin nachher noch zuckertreibend.

Nr. 2.

21. I. 1912. Mittelgroßes Kaninchen; Leber 80 g; 375 ccm Blut.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Min. in ccm		Zuckergehalt des Blutes		Bemerkungen
			Abgelesen ccm Permanganat	‰	
10,15	—	Beginn der Durchblutung	—	—	
10,38	—		1,0	1,1	
10,42	1,4		—	—	
11,—	—	200 ccm Blut durch anderes ersetzt	—	—	
11,12	1,2		—	—	
11,20	—		0,9	1,0	
11,30	1,4		—	—	70 ccm Blut der Circulation entzogen. Stromverlangsamung.
11,35	—	1,4 Ba Cl_2 in isoton. Lösung zugesetzt	—	—	
11.50	0,3		—	—	
12,25	—		0,8	0,9	
12,30	—	Leber mit Ringer ausgespült frisches Blut durchgeleitet	—	—	
12,44	beträchtl.		—	—	
1,05	—	1 ccm $\frac{n}{20}$ HCN zugesetzt	—	—	
1,23	—	1 " " " "	—	—	
1,40	0,1		—	—	

Resultat. $BaCl_2$ hemmt den O_2-Verbrauch, anscheinend ohne Zucker zu mobilisieren. Deutliche HCN-Wirkung auf den Gaswechsel.

Nr. 3.

24. I. 1912. Kaninchen von 1700 g; Leber 75 g. Bei der Entblutung mit Ringerlösung nachgespült. 375 ccm Blut.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Min. in ccm		Zuckergehalt des Blutes		Bemerkungen
			Abgeles. ccm Permanganat	‰	
10,15	—	Beginn der Durchblutung	—	—	Es sickerte recht viel Blut nebenbei durch die Oberfläche der Leber durch, ca. 100 ccm in der Stunde.
11,—	1,3		—	—	
11,30	1,1		—	—	
11,45	—		1,1	1,2	
11,47	1,2		—	—	
11,52	—	10 ccm $\frac{n}{10}$ NH_3 zugesetzt	—	—	
12,08	1,0		—	—	
12,12	—	11 " " " "	—	—	
12,20	1,2		—	—	
12,35	1,0		1,0	1,1	
12,45	—	0,6 g $MgCl_2$ in isot. Lsg. zuges.	—	—	
1,02	0,5		—	—	
1,15	0,4		0,8	0,9	

Resultat. NH_3-Zusatz ohne Wirkung auf den O_2-Verbrauch. $MgCl_2$ hemmt den O_2-Verbrauch, anscheinend ohne Zucker zu mobilisieren.

Nr. 4.

27. I. 1912. Kaninchen von 1600 g; Leber 95 g; während der Isolierung der Leber wurde kalte 0,9 Proz. NaCl-Lösung in die Bauchhöhle gegossen. Ungefähr 400 ccm Blut.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Minute in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
			1,3	1,5	Vor dem Versuch
10,20	—	Beginn der Durchblutung	—	—	
10,30	—		2,9	3,4	
10,39	1,0		—	—	
11,—	1,2		—	—	Durch die Oberfläche der Leber sickerte etwas Blut durch.
			2,9	3,4	
11,08	—	Blut wird abgekühlt	—	—	
11,35	—	Bluttemperatur 32°	3,9	4,6	
11,40	0,4	„ 30°	—	—	
11,55	—	Blut wieder erwärmt	—	—	
12,10	0,7		—	—	
12,18	—		3,6	4,2	
12,52	0,9		—	—	
1,—		0,1 Formol zugesetzt	—	—	100 ccm Blut der Zirkulation entzogen.
1,10	0,5		—	—	
1,20	—	15 ccm $\frac{n}{10}$ NH_3 zugesetzt	—	—	
1,23	0,5		—	—	
1,30	—		4,1	4,3	
1,35	—	0,6 mg Adrenalin zugesetzt	—	—	KeineGefäßwirk. des Adrenalins.
1,44	—	0,4 mg Adrenalin zugesetzt	5,8	6,4	

Resultat. Im Beginn des Versuches wird das Blut rasch zuckerreicher, dann 40 Minuten lang konstanter Zuckerspiegel. Unter Abkühlung des Blutes steigt der Zuckergehalt um 1,2 pro Mille (etwa 0,4 g), Formol beeinflußt ihn nicht bei Hemmung des Gaswechsels. Trotz fehlender Gefäßwirkung mobilisiert Adrenalin noch Zucker.

Nr. 5.

31. 1. 1912. Kaninchen von 1850 g; Leber 55 g. Beim Isolieren der Leber wurde kalte 0,9 Proz. NaCl-Lösung in die Bauchhöhle gegossen. 400 ccm Blut, das zum Teil aus schon benutzten Blutkörperchen bestand; dazu 1 g Dextrose in 15 ccm H_2O. —

Gesamtdauer der Durchblutung 3½ Stunden. In der ersten Hälfte des Versuchs nimmt der Blutzuckergehalt ab bei einem O_2-Verbrauch von 1,2—1,4 ccm pro Minute. Abkühlung des einströmenden Blutes auf 27 Grad bewirkt nur unbedeutendes Ansteigen des Blutzuckers, der beim Erwärmen

wieder absinkt. Formolzusatz (0,3 auf 200 ccm Blut) drückt den O_2-Verbrauch auf ein Zehntel (0,1 ccm pro Min.) herab ohne den Zuckerspiegel des Blutes zu beeinflussen. Die Oxydationshemmung durch Formol erweist sich nach Auswaschen der Leber als teilweise versibel (0,4 ccm O_2 pro Minute).

Nr. 6.

6. II. 1912. Kaninchen von 1700 g; Leber 75 g. Abkühlung der Leber bei der Präparation wurde vermieden. Bei der Entblutung mit 0,1 Proz. Dextrose in Ringerlösung nachgespült. 425 ccm Blut mit etwas Zucker versetzt.

Gesamtdauer der Durchblutung 3½ Stunden. In den ersten 70 Min. bleibt der Zuckergehalt des Blutes konstant (0,8 pro Mille), steigt bei Abkühlung (auf 1,7 pro Mille) und sinkt dann wieder ab. Zusatz von 0,1 Chinin mur. zu 200 ccm Blut verändert den Zuckergehalt des Blutes nicht.

Nr. 7.

11. II. 1912. Kaninchen von 1550 g; Leber 48 g. Bei der Entblutung Durchspülung mit Ringerlösung, die 1 ‰ Dextrose enthielt; während der Isolierung der Leber kalte Ringerlösung in die Bauchhöhle gegossen. 400 ccm Blut. Zirkulationsunterbrechung ca. 20 Min.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Minute in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
			0,6	0,6	Vor dem Versuch
9,45	—	Beginn der Durchblutung	—	—	
9,53	—		1,0	1,1	
10,20	0,9		—	—	
10,35	0,8		—	—	
10,40	--		1,2	1,3	
10,45	—	Blut wird abgekühlt	—	—	
10,50	—	Bluttemperatur 30°	1,2	1,3	
10,53	—	„ „ 28°	1.6	1,8	
10,55	—	„ „ 26°	1,7	1,9	
11,15	1,0	Blut wiedererwärmt 37°	1,4	1,6	
11,30	–	Leber mit kalter NaCl-Lösung begossen	—	—	
11,32	—		1,8	2,1	
11,40	0,8	t° der umgebend. Flüssigk. 25°	—	—	
12.10	1,2		—	—	
12,35	—	1 mg Adrenalin zugesetzt	—	—	Starke Stromverlangsamung.
12,40	—		1,4	1,6	
12,45	0,15		—	—	
1,05	1,2		—	—	
1,16	—	0,5 mg Adrenalin zugesetzt	—	—	100 ccm Blut der Zirkul. entzog.
1,22	sehr gering		1,4	1,6	Wieder deutliche Gefäßwirkung.
1,40	1,0		—	—	

Resultat. Im Beginn rasche Zuckeranreicherung, dann 1 Stunde lang konstanter Zuckerspiegel. Nach Abkühlung des Blutes Vermehrung des Zuckergehaltes, ebenso nach äußerer Abkühlung der Leber. Trotz deutlicher Gefäßwirkung mobilisiert das Adrenalin keinen Zucker (nach Kälte).

Nr. 8.

13. II. 1912. Kaninchen von 1950 g. Leber 50 g. Die Leber hat 72 Stunden in einem ungeheizten Raum auf Schnee gelegen, wird langsam erwärmt. 300 ccm Blut.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Minute in ccm		Zuckergehalt des Blutes		Bemerkungen
			Abgelesen ccm Permanganat	‰	
10,30	—	Beginn der Durchblutung	—	—	
10,40	0,4		—	—	
10,50	0,6		—	—	
11,05	—		2,5	2,9	Zunehmendes Oedem der Leber
11,10	—	0,1 Chinin mur. zugesetzt	—	—	
11,25	0,1		1,5	1,7	

Resultat. Dieser Versuch zeigt, daß die Leber 3 Tage nach der Isoliernng noch einen ganz beträchtlichen O_2-Verbrauch hat, etwa 30—40 Proz. der Norm. Die Hemmung des Gaswechsels zum Schluß beruhte im wesentlichen darauf, daß durch das rasch sich entwickelnde Ödem die Leber unpassierbar wurde. —

Nr. 9.

18. II. 1912. Kaninchen von 1700 g; Leber 75 g. Bei der Entblutung mit Ringerlösung, die 1 pro Mille Dextrose enthielt, nachgespült. 425 ccm Blut.

Dauer des Versuches 3½ Stunden. Bis zum Beginn der künstlichen Zirkulation vergingen etwa ¾ Stunden. Das einströmende Blut hatte eine Temperatur von ca. 41 Grad. Im Beginn 2,9 pro Mille, nach 1 Stunde 3,7 pro Mille Zucker im Blut. Auf Adrenalin (deutliche Gefäßwirkung, Hemmung des O_2-Verbrauchs um 70 Proz.) steigt der Zuckergehalt auf 4,1 pro Mille. Nachdem der O_2-Verbrauch wieder annähernd die ursprüngliche Höhe erreicht hat (0,9 ccm pro Min. statt 1,1) wird das einströmende Blut allmählich auf 28 Grad abgekühlt, wobei der Zuckerspiegel sich noch etwas hebt (4,4 pro Mille). Nach Einstellung der Bluttemperatur auf 41 Grad wird Chinin (0,14) zugesetzt; wonach Gaswechsel und anscheinend auch der Zuckergehalt des Blutes absinken (letzterer auf 3,5 pro Mille).

Der O_2-Verbrauch war schon im Beginn des Versuches auffallend niedrig, 1,1 ccm pro Min., wahrscheinlich, weil die Durchblutung erst ¾ Stunden post mortem begann.

Nr. 10.

3. III. 1912. Wiederholung des Versuches vom 18. II. Kaninchen von 1300 g. Leber 45 g. Bei der Entblutung mit 0,2 Proz. Dextrose in Ringer durchgespült. Von der Unterbrechung der natürlichen bis zum Beginn der künstlichen Zirkulation vergingen etwa 50 Minuten. Die Temperatur des Blutes betrug 38—40 Grad.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Minute in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
			0,8	0,9	Vor der Durchblutung
10,10	—	Beginn der Durchblutung	—	—	
10,25	—		2,1	2,4	Recht viel Blut sickerte nebenbei durch (10,25–11,30)
10,35	0,7		—	—	
11,10	—	Mehrfache Unterbrechung der Zirkulation	—	—	
11,30	—	Wieder gleichmäßig durchblutet	—	—	
11,40	0,5		2,7	3,1	10M.lang sehr beträchtl. Verlangsam. der Zirkul.
11,50	—	1 mg Adrenalin zugesetzt	—	—	
11,55	sehr gering		—	—	
11,59	—		3,5	4,1	
12,07	—	0,5 mg Adrenalin zugesetzt	—	—	
12,16	—		3,6	4,2	Unbedeutende Gefäßwirkung
12,38	—	Blut allmählich abgekühlt	—	—	
12,44	—	Leber mit kalter 0,9% Na Cl-Lösung begossen	— 3,5	4,1	
12,50	—	Bluttemperatur 30°	3,5	4,1	
1,—	—	„ 28°; Blut wieder erwärmt	3,6	4,2	
1,20	0,4		—	—	
1,25	—		3.8	4,4	
1,30	—	0,12 Chinin mur. zugesetzt	—	—	
1,40	0,6		—	—	
1,48	—		3,4	4,0	
1,57	—		3,4	4,0	

Resultat, Der O_2-Verbrauch war niedrig, wohl hauptsächlich wegen der langen Zirkulationsunterbrechung am Anfang. Adrenalin hatte eine starke Gefäßwirkung und eine Zuckeranreicherung im Blut zur Folge. Kälteapplikation nachher wirkte nicht zuckermobilisierend Chinin ohne Wirkung. Im Beginn der Durchblutung starke Zuckeranreicherung im Blut, nach der neuerlichen Unterbrechung der Zirkulation wieder Zuckeranstieg.

Nr. 11.

9. III. 1912. Kaninchen von 1800 g; Leber 70 g. Bei der Entblutung wurde mit Ringerlösung, die 0,5 Proz. Dextrose enthielt, nachgespült. Während der Isolierung der Leber wurde kühle Ringerlösung in die Bauchhöhle gegossen. Zirkulationsunterbrechung ca. 15 Minuten. 450 ccm Blut. —

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Minute in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
			1,4	1,5	Vor dem Versuch
10,07	—	Beginn der Durchblutung	—	—	
10,25	—		2,5	2,9	
10,40	1,8		—	—	
10,58	1,7		—	—	
11,35	1,5		—	—	Durch die Oberfläche der Leber sickerte nichts durch
12,—	—		1,7	1,9	
12,05	1,5	18 ccm 10 % Dextroselösung zugesetzt	—	—	
12,20	1,6		4,0	4,7	
12,50	—		3,3	3,8	
1,15	1,8		—	—	
1,20	—		3,1	3,6	
1,23	—	1 mg Adrenalin zugesetzt	—	—	
1,30	sehr gering		3,9	4,6	Sehr starke Stromverlangsamung
1,48	bedeut. mehr		4,5	5,3	

Resultat. Im Beginn rasche Zuckeranreicherung des Blutes; nachher sinkt der Zuckerspiegel, ebenso nach dem Zuckerzusatz, bei annähernd konstantem Gaswechsel. Adrenalin hemmt Gaswechsel und Zirkulation und mobilisiert Zucker (1,7 pro Mille = etwa 0,7 g).

Nr. 12.

14. III. 1912. Kaninchen von 1600 g; Leber 68 g. Bei der Entblutung wurde mit Ringerlösung, die 0,5 Proz. Dextrose enthielt, nachgespült; während der Isolierung der Leber kalte 0,9 Proz. NaCl-Lösung in die Bauchhöhle gegossen. Recht kurze Unterbrechung der Zirkulation. —

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Min. in ccm		Zuckergehalt des Blutes Abgelesen ccm Permanganat	‰	Bemerkungen
10,10	—	Beginn der Durchblutung.	—	—	
10,35	—		3,2	3,6	
11,20	1,5		—	—	
11,35	1,2		2,9	3,3	
11,45	—	0,12 Chinin. mur. zugesetzt.	—	—	
11.49	1,6		—	—	
12,—	—		2,8	3,2	
12,22	1,0		—	—	
12,30	–		3,6	4,3	
12,36	—	2,5 ccm $\frac{n}{20}$ HCN zugesetzt.	—	—	
12,40	minimal		3,7	4,4	
12,55	0,2		—	—	
1,10	—		4,1	4,9	
1,15	—	1,1 mg Adrenalin zugesetzt.	—	—	Keine Gefäßwirkung
1,20	—		4,1	4,9	
1,37	0,4		4,7	5,6	

Resultat. Chinin ohne deutlichen Einfluß auf Gaswechsel und Zuckerspiegel. HCN drückt den Gaswechsel herab und mobilisiert Zucker; trotz fehlender Gefäßwirkung erweist sich Adrenalin nachher noch als zuckertreibend.

Nr. 13.

19. III. 1912. Kaninchen von 1600 g; Leber 75 g. Bei der Entblutung wurde mit Ringerlösung, die 0,3 Proz. Dextrose enthielt, nachgespült. Während der Isolierung der Leber wurde kalte NaCl-Lösung in die Bauchhöhle gegossen. Zirkulationsunterbrechung ca. 25 Minuten. 375 ccm Blut.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Min. in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
9,40	—	Beginn der Durchblutung.	—	—	
10,—	—		2,7	3,1	
10,30	1,1		—	—	
11,—	—		2,2	2,5	
11,05	1,0		—	—	
11,55	1,0	Von jetzt an O_2-Mangel; einfließendes Blut nicht geschüttelt.	2,0	2,3	
12,05	—		3,0	1,5	
12,10	—	Wieder O_2-Sättigung des Blutes, trotzdem geringer Gaswechsel.	—	—	
12,25	—		3,0	3,5	
1,—	—		2,9	3,4	
1,02	—	1 mg Adrenalin zugesetzt.	—	—	Starke Stromverlangsamung
1,12	minimal		3,5	4,1	
1,30	0,3		—	—	
1,40	—		3,5	4,1	
1,45	—	Blut auf 28° abgekühlt, Leber mit kaltem Ringer begossen.	—	—	
1,55	—		3,4	4,0	

Resultat. Im Lauf der ersten 2 Stunden des Versuches sinkt der Zuckergehalt des Blutes von 3,1 bis auf 2,3 pro Mille ab. O_2-Mangel im Laufe von 15 Minuten erhöht den Zuckergehalt prompt auf 3,5 pro Mille, also um 1,2 pro Mille (absolut etwa 0,4 g). Adrenalin bewirkt starke Stromverlangsamung, Absinken des Gaswechsels und mobilisiert Zucker (Steigerung um 0,7 pro Mille). Kälte nach Adrenalin unwirksam.

Nr. 14.

22. III. 1912. Kaninchen von 3200 g; Leber 110 g. Bei der Entblutung wurde mit Ringerlösung, die 0,4 Proz. Dextrose enthielt, nachgespült. Während der Isolierung der Leber wurde mehrfach kalte 0,9 Proz. NaCl-Lösung in die Bauchhöhle gegossen. Zirkulationsunterbrechung 20—25 Minuten. 450 ccm Blut, zu dem 10 ccm einer 10 proz. Dextroselösung zugesetzt werden.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Min. in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
9,12	—	Beginn der Durchblutung.	—	—	
9,30	—		6,4	8,7	
9,45	1,9		—	—	
9,57	1,5		—	—	
10,30	—		6,5	8,8	
11,08	2,2		—	—	Durch die Oberfläche d. Leber sickerte sehr wenig Blut durch.
11,25	—		6,3	8,6	
11,28	—	Einsetzen des O_2-Mangels; einfließendes Blut nicht mehr geschüttelt.	—	—	
11,36	—		7,2	9,9	
11,40	—	Wieder O_2-Sättigung d. Blutes	—	—	
11,55	mangelhaft		7,3	10,0	
12,20	1,0		—	—	
12,25	—		7,3	10,0	
12,29	—	3 ccm $\frac{n}{20}$ HCN zugesetzt.	—	—	
12,46	fast 0		8,4	11,6	
12,52	0,1		—	—	
1,15	—		8,6	11,8	
1,20	—	1,5 mg Adrenalin.	—	—	Sehr unbedeut. Stromverlangsamung.
1,26	sehr gering		8,4	11,6	
1,47	—		8,8	12,2	

Resultat. Der Zuckergehalt des Blutes bleibt in den ersten 2 Stunden des Versuches recht konstant. 12 Minuten langer O_2-Mangel steigert den Zuckergehalt um 1,4 pro Mille (etwa 0,6 g). HCN bewirkt bei starker Hemmung des O_2-Verbrauchs ein weiteres Ansteigen des Blutzuckers um 1,8 pro Mille. Adrenalin ist nach HCN fast unwirksam.

Nr. 15.

4. IV. 1912. Kaninchenleber von 50 g. Die Isolierung dauerte längere Zeit, daher sehr niedriger O_2-Verbrauch (ca. 0,4 ccm pro Minute). Zusatz von Chinin (0,15 Ch. mur. zu 250 ccm Blut) ließ den Zuckerspiegel des Blutes ganz unbeeinflußt. Nach As_2O_3-Zusatz waren die Blutzuckerwerte niedriger. Der nach Chinin herabgegangene O_2-Verbrauch wurde durch As_2O_3 (0,15) noch weiter gehemmt.

Nr. 16.

7. IV. 1912. Kaninchen von 1550 g; Leber 80 g. Zusatz von 0,12 As_2O_3 zu 200 ccm Blut ohne deutlichen Einfluß auf den Zuckerspiegel des Blutes.

Nr. 17.

11. IV. 1912. Kaninchenleber von 65 g. Beim Entbluten mit Ringerlösung, die 0,4 Proz. Dextrose enthielt, nachgespült. 350 ccm Blut. Zirkulationsunterbrechung bis zum Beginn der Durchblutung 20 Minuten.

15 Minuten nach Beginn war der Zuckergehalt 4,7 pro Mille und blieb 1½ Stunden konstant. Während einer 9 Minuten dauernden Hemmung der O_2-Zufuhr (Einleiten von venösem Blut) stieg der Blutzuckergehalt nicht, war aber nachher deutlich erhöht (6,1 pro Mille). As_2O_3-Zusatz ohne deutlichen Einfluß auf den Zuckerspiegel.

Der O_2-Verbrauch betrug 1,2—1,3 ccm pro Minute, ging nach der Periode des O_2-Mangels wieder auf 1,0 hinauf und wurde durch As_2O_3 auf 0,1 herabgedrückt.

Nr. 18.

18. IV. 1912. Kaninchen von 1500 g. Leber 60 g. Beim Entbluten mit Ringerlösung, die 0,3 Proz. Dextrose enthielt, nachgespült. Während der Isolierung der Leber kalte 0,9 proz. Na C-Lösung in die Bauchhöhle gegossen. 300 ccm Blut. Die Unterbrechung der Zirkulation bis zum Beginn der Durchblutung dauerte 25 Minuten.

Zeit Uhr	O_2-Verbrauch pro Min. in ccm		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
9,45	—	Beginn der Durchblutung.	—	—	
10,20	—		2,4	3,2	
10,27	1,1		—	—	
10,55	—		2,1	2,8	
11,17	1,3		—	—	Während der ganzen Dauer des Versuches ist nebenbei fast gar kein Blut durchgesickert.
11,25	—		1,6	2,1	
11,27	—	Beginn des O_2-Mangels; einfließendes Blut nicht geschüttelt.	—	—	
11,35	sehr gering		2.1	2,7	
11,43	minimal	Wieder O_2-Zufuhr.	2,3	3,0	
12,—	1,7		—	—	
12,12	—		2,3	3,0	
12,13	—	Wieder O_2-mangel.	—	—	
12,25	—	Wieder O_2-zufuhr.	2,0	2,6	
12,43	1,3		—	—	
1,—	—		2,2	2,9	
1,01	—	0,05 As_2O_3 zugesetzt.	—	—	
1,10	gering		—	—	
1,40	—		2,6	3,4	

Resultat. Absinken des Zuckergehaltes in der ersten Stunde. Deutliche Zuckeranreicherung bei O_2-Entziehung; eine zweite Periode des O_2-Mangels ohne Einfluß. O_2-Verbrauch kehrt wieder auf die ursprüngliche Höhe zurück und wird durch As stark gehemmt.

Nr. 19.

21. IV. 1912. Kaninchen von 3050 g; Leber 140 g. Bei der Entblutung wurde mit Ringerlösung, die 0,3 Proz. Dextrose enthielt, nachgespült. Kalte NaCl-Lösung während des Isolierens der Leber in den Bauchraum gegossen. Zirkulationsunterbrechung 20—25 Minuten. 500 ccm Blut.

Zeit Uhr	Gaswechsel geschätzt nach der Farbendifferenz		Zuckergehalt des Blutes: Abgelesen ccm Permanganat	Zuckergehalt des Blutes: ‰	Bemerkungen
9,35	erheblich	Beginn der Durchblutung.	—	—	
10,—	(ca. 2,0)		4,5	6,1	
11,20	—		4,7	6,3	
11.26	—	Beginn des O_2-Mangels: einfließendes Blut nicht geschüttelt.	—	—	Durch die Oberfläche d. Leber sickerte fast garnichts durch.
	gering				
11,36	—		5,0	6,8	
11,54	—		6,2	8,4	
11,55	erreicht wieder die Norm	Wieder O_2-Sättigung d. Blutes	—	—	
12,30	—		6,5	8,8	
12,37	—	1 mg Adrenalin zugesetzt.	—	—	
12,39	—		—	—	Deutlich.Stromverlangsamung die in 20 Min. abklingt.
12,45	vermindert		7,5	10,4	
1,06	—		8,3	11,4	
1,13	—	0,05 As_2O_3 zugesetzt.	—	—	
1,17	starke Hemmung		—	—	
1,30	fast 0		8,1	11,2	

Resultat. Der Zuckergehalt des Blutes bleibt $1\frac{1}{2}$ Stunden lang konstant. 30 Minuten langer O_2-Mangel steigert den Zuckergehalt um etwa 2,5 pro Mille (ca. 1 g). Adrenalin bewirkt weitere Steigerung um 2,6 pro Mille. As_2O_3 hemmt den Gaswechsel, ohne den Zuckergehalt zu beeinflussen.

XXX.

Erwiderung auf die Arbeit von Gigon und Ludwig
im 4. Heft des 69. Bandes des Archivs für exper. Pathol. und Pharmakol. 1912.

Von

Prof. Dr. O. Bruns-Marburg.

Auf die in der Arbeit von Gigon und Ludwig enthaltene Kritik meiner Untersuchungen über den Einfluß des Depressors auf die Herzarbeit uud Aortenelastizität möchte ich kurz folgendes erwidern.

Gigons und Ludwigs Kritik beruht auf Untersuchungen an ganz jungen Stallkaninchen; ich selbst experimentierte[1]) mit ausgewachsenen Hunden. Die prinzipielle Differenz liegt auf der Hand.

Gigon und Ludwig beanstanden, daß ich an Hunden von verschiedener Rasse experimentiert habe. Es ist das richtig; aber meine Tiere standen unter so gleichmäßigen Bedingungen, daß auch Unterschiede der Rasse und des Temperaments bei den Resultaten wohl kaum eine Rolle spielen können. Meine Hunde wurden nämlich dauernd in einem engen Stall gehalten und hatten also sehr wenig Gelegenheit zu spontaner Betätigung. Hingegen aber ließ ich die Hunde täglich, um ihnen die nötige Bewegung zu verschaffen, und zwar alle 4 genau gleich lange, im Tretrad laufen.

Es ist also somit der Einwand Gigons entkräftet.

Dagegen habe ich einen sehr schwer wiegenden Einwand gegen die Versuche Gigons und Ludwigs zu machen. Gigon und Ludwig haben an Stallkaninchen experimentiert, also an Tieren, die sich kaum je angestrengt bewegen. Nun ist aber doch die Aufgabe des Depressors die, bei Steigerung des Aortendrucks infolge körper-

---

1) Bruns und Genner, Einfluß des Depressor auf Herzarbeit und Aortenelastizität. Dt. med. Wochenschrift 1910, S. 1096.

licher Arbeit durch reflektorische Herabsetzung des Vasomotorentonus die peripheren Gefäße zu erweitern. Wenn man nun Tiere wählt, die sich spontan nur wenig bewegen, so hat der Depressor auch nur selten Gelegenheit als Sicherheitsvorrichtung gegen zu hohe Druckwerte zu dienen. Beziehungsweise wenn man bei solchen Tieren den Depressor durchschnitten hat, so ist bei der außerordentlich ruhigen Lebensweise der Stallkaninchen die Wahrscheinlichkeit, daß Herz und Aorta sich unter zu hohen Blutdruckwerten verändern, sehr gering.

Aus diesen Überlegungen heraus habe ich zu meinen Depressordurchschneidungen Hunde gewählt und sie täglich dosierte Arbeit leisten lassen. Infolge der häufigen, unausgeglichenen Blutdrucksteigerungen kam es nun in der Tat zu funktioneller Mehrbelastung und Überanstrengung des Herzens und der Aorta, welche sich in Hyperthrophie des linken Ventrikels und Hypertrophie und beginnender bindegewebiger Degeneration der Aortenwand dokumentierten. Eine vollkommene Bestätigung fanden meine Befunde durch die soeben publizierten Untersuchungen von C. Hirsch-Göttingen[1]). Dieser verglich die Wirkung des Adrenalins bei intakten Tieren mit der bei Tieren nach Depressordurchschneidung Nur bei den letzteren fand er hochgradige Intimawucherungen, so daß „das Bild der menschlichen Arteriosklerose sehr ähnlich war". So kommt also auch Hirsch zu dem Schluß, daß „die Depressorresektion zu einer dauernden, vermehrten Inanspruchnahme der Aortenelastizität geführt hat".

---

1) C. Hirsch, Experimentelle Untersuchungen z. Lehre von der Aortensklerose. Dt. Arch. f. klin. Med. Bd. 107. Heft 5—6. 1912.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

GRUNDRISS DER PHARMAKOLOGIE

in bezug auf Arzneimittel-Lehre und Toxikologie

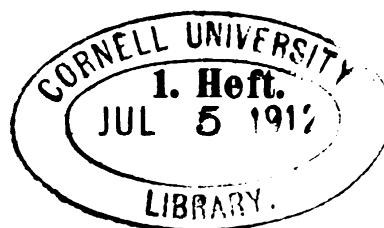
von

Prof. Dr. O. Schmiedeberg
in Straßburg i. E.

Sechste neubearbeitete Auflage 1909
Preis M. 11.50, gebunden M. 12.75

Das Buch ist dazu bestimmt, dem studierenden Mediziner die Erlangung pharmakologischer Kenntnisse zu erleichtern und dem pharmakologisch vorgebildeten Arzt die neueren Errungenschaften auf diesem Gebiete des Wissens zugänglich zu machen. Es soll aber nicht dem Lernenden die Vorlesungen über Pharmakologie ersetzen. Das vermag ein Buch auf diesem Gebiete ebensowenig, wie bei der Erlangung chemischer, physikalischer, physiologischer und andrer Kenntnisse.

69. Band. 1. Heft.



ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN und **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Neunundsechzigster Band erstes Heft



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1912

Ausgegeben 21. Juni 1912.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes Mk. 17.—

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Baden-Baden.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

